



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Fasenra (benralizumab)**  
**we wskazaniu:**  
**„Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej**  
**(ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej**  
**(ICD-10 J45)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.25.2018

Data ukończenia: 26 września 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACQ</b>	kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ang. Asthma Control Questionnaire)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AQLQ</b>	Asthma Quality of Life Questionnaire
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd</b>	brak danych
<b>BEN</b>	benralizumab
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CSR</b>	raport z badania klinicznego (ang. Clinical Study Report)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EKG</b>	badanie elektrokardiograficzne (ang. electrocardiogram)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FEV<sub>1</sub></b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
<b>FVC</b>	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru/upośledzenia odporności (ang. human immunodeficiency virus)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICS</b>	glikokortykosteroidy wziewne (ang. inhaled corticosteroids)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LABA</b>	długo działający $\beta$ 2-agoniści/ $\beta$ 2-mimetyki (ang. long acting $\beta$ 2-agonist)
<b>LAMA</b>	długo działający antagonistą receptorów muskarynowych (ang. long-acting muscarinic antagonist)

<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LTRA</b>	antagonista receptora leukotrienowego (ang. leukotriene receptor antagonist)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MEP</b>	mepolizumab (substancja czynna produktu leczniczego Nucala)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OCS</b>	glikokortykosteroid doustny (ang. oral corticosteroids)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PEF</b>	szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICOS</b>	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	placebo
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SABA</b>	krótko działający $\beta$ 2-agoniści/ $\beta$ 2-mimetyki (ang. short acting $\beta$ 2-agonist)
<b>sc</b>	podskórna iniekcja leku (ang. subcutaneous)
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
<b>SGRQ</b>	Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (St. George's Respiratory Questionnaire)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>wGKS</b>	wziewne glikokortykosteroidy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WMD</b>	ważona różnica średnich zmian w przypadku metaanaliz (ang. weighted mean difference)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>WZW</b>	wirusowe zapalenie wątroby

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	27
4.1.3.1. <b>Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy</b> .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	47
4.3. Komentarz Agencji .....	47

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>49</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	49
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	49
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	50
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	54
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	54
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	55
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	56
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	57
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	58
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	59
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	59
5.4. Komentarz Agencji .....	61
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>62</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	62
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy.....	62
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	63
6.1.3. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	65
6.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	66
6.2.1. Ocena modelu Wnioskodawcy .....	68
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.2.3. Obliczenia własne Agencji .....	71
6.3. Komentarz Agencji .....	71
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę</b> .....	<b>73</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>75</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>76</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>78</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>79</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych</b> .....	<b>83</b>
<b>13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA</b> .....	<b>84</b>
<b>14. Źródła</b> .....	<b>85</b>
<b>15. Załączniki</b> .....	<b>87</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.07.2018  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PRL.4600.506.2018.15.MB

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce, 30 mg, 1 amp.-strzyk., 1 ml  
EAN: 5000456031516;
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”.
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB SE-151 85,  
Södertälje, Szwecja

---

Wnioskodawca

AstraZeneca AB SE-151 85,  
Södertälje, Szwecja

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.07.2018, znak PRL.4600.506.2018.15.MB (data wpływu do AOTMiT 24.07.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce, 30 mg, 1 amp.-strzyk., 1 ml, EAN: 5000456031516;

w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.08.2018, OT.4331.25.2018.TT.11. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.09.2018 pismem z dnia 14.09.2018.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, ██████████, ██████████, Kraków, sierpień 2018.
- Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, ██████████, ██████████, Kraków, sierpień 2018.
- Analiza ekonomiczna. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, ██████████, ██████████, Kraków, sierpień 2018.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, ██████████, ██████████, Kraków, sierpień 2018.
- Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, ██████████, ██████████, Kraków, wrzesień 2018.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) zgodnie z uwagami AOTMiT.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce, 30 mg, 1,amp.-strzyk. 1ml EAN: 5000456031516
<b>Kod ATC</b>	R03DX10, Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych
<b>Substancja czynna</b>	benralizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni.
<b>Droga podania</b>	Iniekcja podskórna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Benralizumab jest humanizowanym, defukozylowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) skierowanym przeciwko eozynofilom. Wiąże się on, z wysokim powinowactwem i swoistością, z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5R $\alpha$ ). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofilów i bazofilów. Brak fukozy w domenie Fc benralizumabu skutkuje wysokim powinowactwem do receptorów Fc $\gamma$ RIII na immunologicznych komórkach efektorowych. Prowadzi to do apoptozy eozynofilów i bazofilów w mechanizmie wzmożonej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), co łagodzi zapalenie eozynofilowe.

Źródło: ChPL Fasenra

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	08.01.2018 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Fasenra jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi $\beta$ -mimetykami
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta-dodatkowo monitorowany

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Fasenra (benralizumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

Przedmiotem oceny Agencji w tym wskazaniu była natomiast technologia alternatywna: mepolizumab (Nucala), który jest refundowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J.45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD\_10 J 45)” od 1 listopada 2017 r.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Fasenra.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> <li>pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie <math>\geq 350</math> komórek/<math>\mu</math>l na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie;</li> <li>konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych gl kokortykosteroidów (&gt;1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora <math>\beta</math>-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny, długo działający bloker receptora muskarynowego);</li> <li>dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych gl kokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym;</li> <li>natężona objętość wydechuwa pierwszo-sekundowa FEV1 &lt;80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej;</li> <li>objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ&gt;1,5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ&lt;5,0 punktów), mimo stosowanego leczenia;</li> <li>wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii;</li> <li>deklaracja pacjenta dot. niepalenia tytoniu;</li> <li>wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;</li> <li>Wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.</li> </ol>
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:	<ol style="list-style-type: none"> <li>nadwrażliwość na benralizumab lub substancje pomocnicze;</li> <li>ciąża;</li> <li>kamienie piersią;</li> <li>jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;</li> </ol>

	5) przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu, mepolizumabu) – do 6 miesięcy od zakończenia terapii.
<b>Czas leczenia w programie</b>	Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 24 miesięcy leczenia benralizumabem w programie lekowym zostaje ono zawieszane na okres minimum 6 miesięcy. W czasie zawieszenia leczenia pacjent jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni). W przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby można ponownie rozpocząć podawanie leku. U chorych, u których w okresie zawieszenia nie dojdzie do pogorszenia kontroli astmy leczenie benralizumabem ulega zakończeniu po 12 miesiącach od momentu zawieszenia. Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii benralizumabem o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie zaostrzeń astmy (zdefiniowanych jak w pkt. 1.1. 3) w okresie leczenia benralizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;</li> <li>2) u pacjentów, którzy przed włączeniem terapii benralizumabem przyjmowali przewlekłe systemowe GKS (nieprzerwanie przez minimum 6 miesięcy) brak redukcji dawki tych leków lub redukcja o <math>\leq 30\%</math>;</li> <li>3) ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy);</li> <li>4) brak poprawy kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy (wzrost ACQ o <math>&gt;</math> lub = 0,5 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia benralizumabem));</li> <li>5) brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę (spadek AQLQ o <math>&gt;</math> lub = 0,5 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia benralizumabem));</li> <li>6) palenie tytoniu;</li> <li>7) niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;</li> <li>8) podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;</li> <li>9) wystąpienie któregośkolwiek z przeciwwskazań do stosowania benralizumabu;</li> <li>10) ciąża;</li> <li>11) w przypadku stwierdzenia zakażenia pasożytniczego opornego na leczenie- zawiesić leczenie benralizumabem do momentu wyleczenia.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Wnioskodawca zaproponował RSS.

Zgodność zapisów programu lekowego z przedłożonymi przez Wnioskodawcę analizami omówiono w rozdziale 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy – Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”. Uwagi do uzgodnionego programu lekowego zawarto w rozdz. 8. AWA.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

**ICD-10:** J 45 – ciężka astma eozynofilowa

Astma należy do chorób heterogenicznych charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakterystycznymi objawami dla tej jednostki chorobowej są: przewlekłe zapalenia dróg oddechowych, świszczący oddech, duszności, uczucie ściskania w klatce piersiowej oraz kaszel o różnicowanej częstości i nasileniu. Objaw kaszlu jest związany z różnego stopnia utrudnieniami wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

U podłoża tej choroby leży zapalenie dolnych dróg oddechowych, które przebiega z napadową, zmienną obturacją oskrzeli prowokowaną swoistymi i nieswoistymi czynnikami. Astma zazwyczaj pojawia się w dzieciństwie i często trwa przez całe życie. Jej przebieg jest bardzo zmienny z okresami zaostrzeń i rzadziej remisji. Astma oskrzelowa stanowi obecnie najczęstszą przewlekłą chorobę wśród dzieci oraz dorosłych poniżej 40 roku życia.

### Klasyfikacja

Ze względu na etiologię astma dzieli się na alergiczną oraz niealergiczną. Astma alergiczna najczęściej ma swój początek w dzieciństwie często współistniejąc z chorobami atopowymi jak atopowe zapalenie skóry czy alergiczne zapalenie spojówek. W badaniu płwociny indukowanej często stwierdza się cechy zapalenia eozynofilowego. Chorzy z kolei dobrze reagują na leczenie przy pomocy glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych.

Astma niealergiczna z kolei jest chorobą charakterystyczną dla osób dorosłych. Plwocina indukowana zawiera zwiększoną liczbę eozynofiliów lub neutrofilów lub zawiera niewielką liczbę komórek zapalnych. Odpowiedź na wziewne glikokortykosteroidy (GKS) jest bardzo często gorsza niż u chorych na alergiczną odmianę tej choroby. Dodatkowo GINA (Global Initiative for Asthma) wydała wytyczne, w których wyróżniono 3 inne fenotypy: o późnym początku - gdzie choroba rozpoczyna się u osób dorosłych (ze zwiększoną częstotliwością występowania wśród kobiet) i jest zwykle niealergiczna; z utrwaloną obturacją oskrzeli – na skutek wieloletniego przebiegu choroby dochodzi do nieodwracalnej obturacji w skutek utrwalonej przebudowy ścian oskrzeli; oraz astma współistniejąca z otyłością- objawy astmy mogą być bardzo nasilone pomimo małego nasilenia eozynofilowego zapalenia w błonie śluzowej oskrzeli. Określenie astmy eozynofilowej jest zdefiniowane jako jeden z podfenotypów astmy. Charakteryzuje się ona zwiększoną liczbą eozynofili w biopsji oskrzeli, krwi lub plwocinie pomimo stosowania leków kontrolujących przebieg choroby.

Istotne jest także określenie ciężkości astmy. Eksperti z GINA wyróżnili 4 stopnie ciężkości astmy: astmę sporadyczną, przewlekłą lekką, przewlekłą umiarkowaną oraz przewlekłą ciężką. Podział ten ma na celu wstępną ocenę kliniczną pacjenta, u którego stwierdzono astmę. Mimo takiego podziału należy pamiętać, że ciężkość astmy nie jest cechą stałą, lecz może się zmieniać z upływem lat i miesięcy. Głównym ograniczeniem tej klasyfikacji jest brak przewidywalności, jakiego leczenia pacjent będzie wymagał w najbliższej przyszłości oraz jaka będzie odpowiedź na to leczenie. Podział na stopnie ciężkości astmy (>5.rz.) według wytycznych GINA z przełomu 2006 i 2009 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5). Sytuacja wygląda inaczej w przypadku Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA). Towarzystwo to zmodyfikowało wytyczne GINA przed ich zaakceptowaniem. W ostatecznej klasyfikacji wyróżniono dodatkowo astmę przewlekłą ciężką i trudną. Klasyfikację po modyfikacjach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

Określenie astmy eozynofilowej jest zdefiniowane jako jeden z podfenotypów astmy. Charakteryzuje się ona zwiększoną liczbą eozynofili w biopsji oskrzeli, krwi lub plwocinie pomimo stosowania leków kontrolujących przebieg choroby.

**Tabela 5. Podział na stopnie ciężkości astmy >5 rz. według wytycznych GINA 2006/2009**

Komponenty ciężkości		Astma sporadyczna	Astma przewlekła łagodna	Astma przewlekła umiarkowana	Astma przewlekła ciężka
Objawy/ ograniczenie aktywności życiowej/ zużycie SABA		<1 w tyg.	>1 w tyg., ale <1 dz.	Codziennie, konieczność inhalacji SABA codziennie	Codziennie, ograniczenie wydolności fizycznej
Nocne przebudzenia		≤2 w mies.	>2 w mies.	>1 w tyg.	Częste
Zaostrzenia		Krótkotrwałe	Mogą zaburzać aktywność dzienną i sen	Mogą zaburzać aktywność dzienną i sen	Częste zaostrzenia
Czynności płuc	FEV lub PEF	≥80%	≥80%	60-80%	≤60%
	ΔPEF	<20%	20-30%	>30%	>20%

**Tabela 6. Podział na stopnie ciężkości astmy według wytycznych PTA 2008**

Komponenty ciężkości		Astma sporadyczna	Astma przewlekła łagodna	Astma przewlekła umiarkowana	Astma przewlekła ciężka	Astma przewlekła ciężka i trudna
Objawy/ ograniczenie aktywności życiowej/ zużycie SABA		<1 w tyg.	>1 w tyg., ale <1 dz.	Codziennie, konieczność inhalacji SABA codziennie	Codziennie, ograniczenie wydolności fizycznej	Ciągłe, lub przerywane objawy
Nocne przebudzenia		≤2 w mies.	>2 w mies.	>1 w tyg.	Częste	Częste
Zaostrzenia		Krótkotrwałe	Mogą zaburzać aktywność dzienną i sen	Mogą zaburzać aktywność dzienną i sen	Częste zaostrzenia	Częste nierzadko bardzo ciężkie z bezpośrednim zagrożeniem życia i zdrowia
Czynności płuc	FEV lub PEF	≥80%	≥80%	60-80%	≤60%	≤60%
	ΔPEF	<20%	20-30%	>30%	>20%	>30%

Klasycznie stosowanym, praktycznym podziałem obowiązującym dla wszystkich fenotypów astmy, jest podział na stopień ciężkości choroby, który ocenia się na podstawie nasilenia objawów po leczeniu wielomiesięcznym.

Należy przy tym mieć na uwadze, iż stopień ciężkości choroby może ulegać zmianie pod wpływem leczenia lub ekspozycji na szkodliwe czynniki zewnętrzne (np. alergeny). Wyróżnia się:

- astmę lekką – kontrolowaną za pomocą leczenia stopnia 1 lub 2 (zob. dalej w sekcji „Aktualne postępowanie medyczne”)
- astmę umiarkowaną – kontrolowaną za pomocą leczenia stopnia 3;
- astmę ciężką – do uzyskania kontroli konieczne jest zastosowanie leczenia stopnia 4 lub 5 czy też astma pozostaje niekontrolowana pomimo wdrożenia takiego leczenia.

Astma ciężka, oporna na leczenie występuje u chorych, u których przez ostatni rok konieczne było stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów (ICS) w dużej dawce w połączeniu z długo działającym  $\beta_2$ -agonistą (LABA) lub lekiem przeciwleukotrienowym lub teofiliną lub doustnym glikokortykosteroidem (OCS) przez  $\geq 50\%$  ostatniego roku albo gdy pomimo takiego leczenia astma pozostaje niekontrolowana. Astma niekontrolowana definiowana jest natomiast, jako wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych kryteriów tj.:

- słaba kontrola objawów astmy (zdefiniowanych przez ACQ, ACT lub wytyczne GINA/NAEPP);
- występowanie częstych zaostrzeń o ciężkim przebiegu;
- występowanie ciężkich zaostrzeń;
- utrwalonej obturacji;
- astmy kontrolowanej, której przebieg pogarsza się przy próbie redukcji wysokich dawek ICS lub steroidów systemowych.

## Epidemiologia

Astma stanowi jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Chorobowość w dorosłej populacji wynosi 1-18% (w Polsce 5,4%). Nieco częściej chorują kobiety.

Zgodnie z badaniami przeprowadzonymi pod kątem częstości występowania astmy w Polsce wykazano, iż z każdym rokiem liczba przypadków astmy wzrasta, zarówno w populacji mężczyzn jak i kobiet. Badania przeprowadzone w 2008 wykazały, że liczba przypadków astmy ogółem wyniosła ponad 900 tys. Z każdym rokiem ich liczba wzrastała aż do 2012, gdy to odnotowano około 20 tys. spadek liczby chorych. Dokładną liczbę pacjentów z astmą z podziałem na płeć zaprezentowano poniżej (Tabela 7).

**Tabela 7. Liczba pacjentów z astmą w podziale na płeć w latach 2008-2012**

Grupa	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Kobiety</b>	467,126	592,534	604,274	618,334	623,079
<b>Mężczyźni</b>	437,141	554,913	561,871	562,297	543,239
<b>Brak danych</b>	1857	2184	1923	2131	2353
<b>Ogółem</b>	906,124	1 149,631	1 168,068	1 182,762	1 168,671

Źródło: A. Śliwczyński Epidemiology of asthma in Poland 2014.

Istotnym czynnikiem bezpośrednio wpływającym na występowanie astmy w populacji jest miejsce zamieszkania. Czynnikiem ten ma wpływ na występowanie wszystkich rodzajów astmy. W badaniu z 2014 roku wykazało, iż w wielu przypadkach liczba chorych na astmę była niemal dwukrotnie większa na obszarach miejskich niż na obszarach wiejskich (Tabela 8.) Styczeńność z alergenami, zanieczyszczenia powietrza oraz obecność fabryk przyczynia się do występowania astmy. Najczęściej występującą odmianą astmy jest astma oskrzelowa. W 2012 liczba chorych sięgnęła ponad 987 tys. przypadków. Co ciekawe astma alergiczna, która powinna występować częściej z uwagi na swój alergiczny charakter, osiągnęła poziom 180 tys. przypadków w 2012.

**Tabela 8. Liczba pacjentów w podziale na rozpoznanie w obszarach wiejskich i miejskich w Polsce 2008-2012**

Kod ICD-10 dla różnych rodzajów astmy	2008	2009	2010	2011	2012
<b>J45</b>	<b>831,676</b>	<b>1,073,920</b>	<b>1,088,891</b>	<b>1,077,175</b>	<b>987,106</b>
Obszary miejskie (60% populacji)	544,618	692,631	701,030	693,429	635,114
Obszary wiejskie (40% populacji)	285,050	378,839	385,663	381,444	349,710
<b>J45.0</b>	<b>75,594</b>	<b>83,562</b>	<b>81,336</b>	<b>133,390</b>	<b>179,108</b>
Obszary miejskie	49,880	54,746	53,641	87,632	117,212

Kod ICD-10 dla różnych rodzajów astmy	2008	2009	2010	2011	2012
Obszary wiejskie	25,524	28,640	27,543	45,543	61,601
<b>J45.1</b>	<b>11,432</b>	<b>13,640</b>	<b>13,900</b>	<b>25,251</b>	<b>38,675</b>
Obszary miejskie	8,203	9,787	9,988	17,831	27,406
Obszary wiejskie	3,210	3,828	3,889	7,398	11,202
<b>J45.8</b>	<b>11,720</b>	<b>13,705</b>	<b>13,743</b>	<b>23,212</b>	<b>35,710</b>
Obszary miejskie	8,023	9,097	9,069	15,013	23,277
Obszary wiejskie	3,663	4,585	4,635	8,172	12,394
<b>J45.9</b>	<b>29,497</b>	<b>40,762</b>	<b>43,361</b>	<b>73,553</b>	<b>119,355</b>
Obszary miejskie	18,804	26,261	17,802	47,069	76,981
Obszary wiejskie	10,566	14,330	15,402	26,274	42,100

Źródło: A. Śliwczyński Epidemiology of asthma in Poland 2014.

Według WHO na świecie znajduje się obecnie około 300 milionów ludzi cierpiących na astmę. Co więcej eksperci zapowiadają, iż ich liczba będzie w dalszym ciągu rosła. Z kolei częstość występowania ciężkiej astmy jest szacowana na 2,4%-10%. Podobnie jak w przypadku łagodnego i umiarkowanego wariantu tej choroby częściej chorują kobiety, u których dodatkowo stwierdzono nietolerancję bądź nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Uważa się, że większość chorych na ciężką astmę to alergicy. Astma jest rzadką przyczyną śmierci. Regularne zażywanie leków i należyte kontrolowanie występowania objawów minimalizuje ryzyko zgonu. Obecnie szacuje się, że astma jest obecnie odpowiedzialna za mniej niż 1% zgonów w większości krajów. Śmiertelność w dużej mierze jest uzależniona od wieku chorego, która rośnie wykładniczo od dzieciństwa do wieku podeszłego.

Źródło: Śliwczyński. Epidemiology of asthma in Poland 2014; Szczeklik 2017.

### Etiologia i patogenezą

Podstawą choroby jest przewlekły stan zapalny oskrzeli, w szczególności nacieków eozynofilów, mastocytów, oraz limfocytów T, prowadząc do ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność. Ograniczenie przepływu powietrza jest powodowane przez jeden lub więcej czynników:

1. Skurcz mięśni gładkich oskrzeli
2. Obrzęk błony śluzowej oskrzeli
3. Tworzenie czopów śluzowych w oskrzelach
4. Przebudowę oskrzeli

W przypadku astmy alergicznej, która dotyczy zwłaszcza dzieci i młodych dorosłych, u podłoża chorych leżą mechanizmy IgE zależne. Atopia z kolei występuje w około 40% astmy. U chorych na alergiczną odmianę astmy kontakt z alergenem prowadzi bezpośrednio do wczesnej fazy alergicznej, zainicjowanej przez związanie antygenu ze swoistymi przeciwciałami IgE na powierzchni mastocytów. Wówczas dochodzi do uwolnienia mediatorów (m.in. histaminy, enzymów proteolitycznych, heparyny) z ziarnistości tych komórek oraz wytwarzanych de novo (leukotrienów, cysteinilowych, prostaglandyny D<sub>2</sub>, adenozyne). Bezpośrednim efektem działania powyższych mediatorów jest obturacja oskrzeli. W części przypadków po fazie wczesnej reakcji alergicznej występuje po 6 - 8 godzinach faza późna, w której mastocyty, bazofile oraz inne komórki uwalniają cytokiny i chemokiny zwielokrotniającej napływ do oskrzeli komórek zapalnych, zwłaszcza eozynofilów. Limfocyty T z kolei pełnią nadrzędną rolę w alergicznym procesie zapalnym.

Patomechanizm astmy niealergicznej nie został całkowicie zbadany, przez co brakuje wiedzy na ten temat. Możliwym jest, że ta specyficzna postać astmy jest w jakiś sposób związana z procesem immunologicznym wywołanym przez zakażenia wirusowe lub bakteryjne. Co więcej obrazy zarówno astmy alergicznej jak i niealergicznej są bardzo do siebie zbliżone. Nabłonek oskrzeli, pomimo oczywistej funkcji bariery fizjologicznej, aktywnie uczestniczy w zapaleniu oskrzeli poprzez produkcję dużej liczby cytokin i chemokin. Dodatkowo konstituowane komórki ściany dróg oddechowych wydzielają zbliżone duże ilości cytokin i czynników wzrostowych, przyczyniając się do przewlekłej reakcji zapalnej. Uszkodzenie nabłonka oskrzeli prowadzi do pobudzenia procesów naprawczych, czego wynikiem są zmiany strukturalne i czynnościowe. Proces ten jest nazywany procesem przebudowy oskrzeli, które mogą być obecne nawet we wczesnym okresie choroby. Zwióknienie warstwy siateczkowej błony podstawowej oskrzeli, przerost gruczołów śluzowych i komórek kubkowych nabłonka oraz wzmożona proliferacja naczyń sprawiają, że szczególnie w ciężkich przypadkach obturacja staje się nieodwracalna.

Literatura podaje wiele czynników stwarzających bezpośrednie zagrożenie wystąpienia astmy. W tabeli poniżej przedstawiono czynniki ryzyka mające wpływ na występowanie, zaostrzenia i utrwalenia astmy (Tabela 9).

**Tabela 9. Wykaz czynników ryzyka dla jednostki chorobowej astma**

Główne czynniki ryzyka zachorowania na astmę		Czynniki wyzwalające napady i zaostrzenia astmy lub powodujące ich utrzymanie	Czynniki ryzyka występowania zaostrzeń astmy	Czynniki ryzyka utrwalenia obturacji oskrzeli
Czynniki osobnicze	Czynniki środowiskowe mające wpływ na rozwój astmy u osób predysponowanych			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• predyspozycje genetyczne (takie jak atopia czy reaktywność oskrzeli),</li> <li>• płeć żeńska (wśród osób dorosłych) oraz męska (u dzieci),</li> <li>• rasa czarna</li> <li>• otyłość.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alergenów występujące wewnątrz pomieszczeń,</li> <li>• alergenów środowiska zewnętrznego,</li> <li>• czynników uczulających znajdujące się w miejscu pracy,</li> <li>• dym tytoniowy, zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego</li> <li>• syndrom chorego domu,</li> <li>• przebyte we wczesnych latach życia choroby wirusowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alergenów występujące w powietrzu atmosferycznym jak i tym wewnątrz pomieszczeń</li> <li>• zakażenie układu oddechowego oraz zapalenie błony śluzowej nosa i zapalenie zatok przynosowych</li> <li>• zanieczyszczenie powietrza</li> <li>• wysiłek fizyczny</li> <li>• bardzo silne emocje oraz zaburzenia psychiczne powodujące hiperwentylację następczą hipokapnią</li> <li>• stres</li> <li>• zmiany pogody</li> <li>• pokarmy oraz dodatki do żywności</li> <li>• leki (np. beta-blokery)</li> <li>• dym tytoniowy</li> <li>• czynniki drażniące jak aerozole domowe, opary farb itp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niekontrolowane objawy astmy (w tym nadmierne korzystanie z <math>\beta</math>2-mimetyków krótko działających- miesięcznie &gt;1 opakowanie zawierające 200 dawek)</li> <li>• Niestosowanie GKS wziewnych, nieprzestrzeganie przyjmowania przepisanej dawki przez chorego, nieprawidłowa technika inhalacji leku</li> <li>• Mała FEV1, zwłaszcza &lt;60%</li> <li>• Poważne problemy psychologiczne lub społeczno-ekonomiczne</li> <li>• Narażenie na alergenów i dym tytoniowy</li> <li>• Choroby współistniejące jak otyłość, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, alergię pokarmową</li> <li>• Eozynofilia płwociny lub krwi</li> <li>• Ciąża</li> <li>• <math>\geq 1</math> ciężkie zaostrzenia astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</li> <li>• Przebyta intubacja lub leczenie na oddziale intensywnej terapii z powodu astmy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niestosowanie GKS wziewnych</li> <li>• Narażenie na dym tytoniowy, szkodliwe substancje chemiczne, narażenie w miejscu pracy</li> <li>• Mała wyjściowa FEV1</li> <li>• Przewlekłe nadmierne wytwarzanie wydzieliny w drogach oddechowych</li> <li>• Eozynofilia płwociny lub krwi</li> </ul>

Źródło: Szczeklik 2017.

## Objawy

Objawy astmy mają zmienny charakter, często ustępują samoistnie lub pod wpływem leczenia, dodatkowo poza epizodami napadów i zaostrzeń mogą w ogóle nie występować. Podstawowym objawem podmiotowym są przede wszystkim duszności o różnym nasileniu. Objaw ten występuje głównie w opcji wydechowej o napadowym charakterze i zmiennym nasileniu. Duszności mogą pojawić się u chorego o każdej porze dnia i nocy (szczególnie często występuje w środku nocy i wczesnie rano), dodatkowo może też wystąpić samoistnie lub po ekspozycji na czynnik wywołujący napad duszności. Szczęśliwie objaw ten ustępuje samoistnie lub (znacznie częściej) pod wpływem dobrze prowadzonego leczenia. U części pacjentów zaobserwowano występowanie tego objawu, jako uczucia ucisku w klatce piersiowej. Kolejnym objawem występującym podczas astmy jest świszczący oddech. Pojawia się także suchy, napadowy – kaszel. Najczęściej występuje jako objaw towarzyszący dusznościom, lecz może występować samodzielnie, wówczas rozpoznaje się wariant kaszlowy astmy. Należy też podkreślić, że samodzielny kaszel występuje dość rzadko. U chorych z alergicznym wariantem astmy mogą wystąpić objawy charakterystyczne dla innych alergicznych chorób. Najczęstszym objawem z tej kategorii jest alergiczny nieżyt nosa. Objawy przedmiotowe stwierdza się głównie w okresie objawowym choroby. Objawy te identyfikuje się poprzez osłuchiwanie pacjenta. Mowa tu o takich objawach jak świsty płucne (rozlane, obustronne, w głównej mierze wydechowe), fuczenie oraz wydłużony oddech. Niekiedy jednak objawy te mogą zostać stwierdzone jedynie podczas intensywnego natężonego wydechu, w wyjątkowo ciężkich



zaostrzeniach objawy te mogą nie występować. Niekiedy można też zaobserwować dodatkową pracę mięśni oddechowych i tachykardię.

### Rozpoznanie

W celu rozpoznania astmy należy przeprowadzić szereg badań w celu zidentyfikowania nie tylko obecności choroby, ale też najbardziej optymalnej ścieżki leczenia. W pierwszej kolejności należy przeprowadzić badania czynnościowe. Podstawowym badaniem wykorzystywanym w celu potwierdzenia rozpoznania oraz oceny skuteczności leczenia jest spirometria. Jest to jednak dość problematyczne badanie z uwagi na fakt, że u wielu chorych spirometria podstawowa jest prawidłowa. Dla astmy charakterystyczna jest obturacja, zwłaszcza o zmiennym nasileniu. Kolejnym krokiem przy spirometrii jest przeprowadzenie próby rozkurczowej. Tu możliwe jest ustąpienie obturacji, jednak jej odwracalność nie jest cechą stałą i nie zawsze może być stwierdzona podczas każdego badania. Ostatnim krokiem przy spirometrii jest próba prowokacyjna z udziałem metacholiny lub histaminy. Badanie to przeprowadza się w celu wykrycia nadreaktywności oskrzeli oraz potwierdzenia objawów astmy. W szczególnych sytuacjach można przeprowadzić bardziej swoiste próby prowokacyjne z czynnikiem wywołującym skurcz oskrzeli przy pomocy alergenu czy czynnikami obecnymi w miejscu pracy.

Kolejną opcją diagnostyczną astmy jest przeprowadzanie badania szczytowego przepływu wydechowego (PEF). W astmie PEF może być zmniejszony, choć o wiele częściej spotykana jest sytuacja, w której to dobowy zmienność PEF jest zwiększona a stopień tej zmienności odpowiada stopniowi kontroli choroby. Zgodnie z wytycznymi GINA rozpoznanie astmy potwierdza dobowy zmienność PEF powyżej 10%. W astmie ze sporadycznymi napadami i astmie bardzo ciężkiej zmienność PEF może nie występować. W astmie o cięższym przebiegu zmienność dobowy i wzrost PEF lub FEV1 mogą się pojawić dopiero po próbnym leczeniu przy pomocy GKS. Krótkoterminowe PEF służy identyfikacji czynników środowiskowych przyczyniających się do wystąpienia objawów, z kolei długoterminowe PEF należy rozważyć u chorych na astmę ciężką i u chorych ze słabą percepcją objawów.

Następnym krokiem w diagnostyce astmy jest skorzystanie z RTG klatki piersiowej. Nie jest to metoda zalecana w okresie bezobjawowym, gdyż na ogół w tym czasie obraz płuc wygląda na prawidłowy. Sytuacja wygląda inaczej w momencie napadu astmy. Wówczas to występują cechy rozdęcia płuc, które to z kolei może w skrajnych przypadkach doprowadzić do powikłań w postaci odmy opłucnowej lub odmy śródpiersia.

Stosowanym acz mało przydatnym badaniem diagnostycznym jest badanie wykrywające alergię. Mimo, iż nie jest ono specjalnie pomocne w samym zdiagnozowaniu astmy, może posłużyć identyfikacji alergenów odpowiedzialnych za wystąpienie zaostrzeń oraz napadów astmy. W efekcie możliwe jest przygotowanie odpowiedniej strategii służącej zapobieganiu takim zdarzeniom. Zwiększenie stężenia całkowitego IgE w surowicy stwierdza się u około 50% chorych na astmę alergiczną. Podstawową techniką prowadzenia tego badania jest stosowanie testów skórnych. Oznaczenie IgE we krwi może stanowić metodę uzupełniającą dla testów skórnych.

Piątą metodą diagnostyczną jest badanie utlenienia krwi jednak takie badania jak pulsoksymetria i gazometria krwi tętniczej ma znaczenie dopiero w ciężkich zaostrzeniach astmy. Następnym krokiem w diagnostyce może być przeprowadzanie badania płwociny indukowanej. Eozynofilia płwociny stanowi marker eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych. Jednakże w celu przeprowadzenia tego badania należy skorzystać z doświadczonych ośrodków mających dostęp do technologii umożliwiającej przeprowadzenie procesu diagnostycznego oraz modyfikowania leczenia u chorych na astmę umiarkowaną lub ciężką. Ostatnią metodą diagnostyczną może być badanie stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FENO), jednak należy pamiętać, że nie jest to standardowa metoda identyfikacji astmy z uwagi na jej niską przydatność. O wiele bardziej przydaje się w różnicowaniu POChP. U wcześniej nieleczonych chorych zwiększone FENO (>50 ppb) koreluje z dobrą odpowiedzią na leczenie GKS wziewnymi. Seryjne pomiary FENO w celu monitorowania astmy nie poprawiają kontroli choroby.

### Leczenie

Całkowite wyleczenie choroby nie jest możliwe, jednak dobrze prowadzone leczenie pozwala należycie kontrolować chorobę. Literatura wskazuje cele prowadzenia leczenia astmy:

- Osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej
- Zminimalizowanie ryzyka zaostrzeń, utrwalonej obturacji oskrzeli i skutków niepożądanych stosowanego leczenia.

Należy pamiętać, iż ocena choroby stanowi podstawę do podejmowania decyzji dotyczących leczenia i powinno obejmować kontrolę:

- objawów
- czynników ryzyka zaostrzeń i utrwalonej obturacji oskrzeli
- czynności płuc
- czynników związanych ze stosowaniem leczeniem
- podejścia pacjenta do choroby i jego oczekiwań wobec leczenia
- obecności i nasilenia chorób współistniejących (np. nieżyty nosa, refleksu żołądkowego itp.)

**Tabela 10. Klasy leków stosowane w leczeniu astmy oraz ich mechanizm działania**

Klasy leków	Mechanizm działania	Przykład
<b>Leki stosowane doraźnie (ratunkowo)</b>		
SABA	rozszerzające oskrzela	Salbutamol, Lewosalbutamol, Fenoterol, Pirbuterol
Leki cholinergiczne	rozszerzające oskrzela (inhibitory receptorów muskarynowych), redukują wewnętrzne napięcie nerwu błędnego w drogach oddechowych	Bromek ipratropium
Doustne gl kortykosteroidy	działanie przeciwzapalne	Metylprednizolon, Prednizon, Prednizolon
<b>Leki stosowane długoterminowo kontrolujące astmę</b>		
Leki przeciwleukotrienowe	Działanie przeciwzapalne i rozszerzające oskrzela	Zileuton, Montelukast, Zafirlukast
wGKS	Działanie przeciwzapalne	Budezonid, Beklometazon, Cyklezonid, Flunizolid, Flutykazon, Mometazon
LABA	Działanie rozkurczające oskrzela	Formoterol, Salmeterol
Leczenie skojarzone wGKS/LABA	Połączenie dwóch mechanizmów działania tj. działania przeciwzapalnego z rozszerzającym oskrzela	Budezond/ Formoterol; Flutykazon/ Salmeterol; Beklometazon / formoterol; Flutykazon/formoterol
<b>Leki o działaniu immunomodulującym</b>		
Anty-IL-5	Antagonista IL-5	Benralizumab, Mepolizumab, Reslizumab
Anty-IgE	Działanie przeciwzapalne/immunomodulujące	Omalizumab
Stabilizatory komórek tucznych	Działanie przeciwzapalne (wpływają na działanie kanałów chlorkowych)	Nedokromil/Kromoglikan
Metyloksantyny	Rozszerzają oskrzela, mogą mieć słabe działanie przeciwzapalne	Teofilina

Biorąc pod uwagę fakt, iż astma należy do chorób przewlekłych, trwających zazwyczaj przez całe życie, głównym celem postępowania leczniczego jest utrzymanie choroby w ryzach oraz sprawowanie należytej kontroli nad występowaniem objawów oraz zaostrzeń. Istotną rolę w leczeniu nie odgrywa wyłącznie leczenie farmakologiczne, ale także edukowanie pacjenta na temat choroby, leczenia oraz czynników, które mogą zainicjować napad astmy. W przypadku leczenia farmakologicznego astmy stosuje się leki przyjmowane doraźnie w leczeniu objawowym. Stosownie leków jest niezbędne w poprawnym kontrolowaniu choroby. Poniższa tabela prezentuje tradycyjny sposób leczenia astmy (Tabela 11). Leczenie podzielono na 5 stopni, które są kolejno wdrażane w zależności od powodzenia terapii. Należy też nadmienić, że wraz ze skutecznością kolejnych wyższych stopni leczenia można powoli wdrażać leczenie z niższego stopnia.

**Tabela 11. Leczenie astmy z uwzględnieniem stopni leczenia**

Leczenie	Leczenie pierwszego wyboru	Leczenie alternatywne
<b>Leczenie I stopnia</b>	Brak leczenia	Rozważenie stosowania gl kortykosteroidów wziewnych w niewielkich dawkach
<b>Leczenie II stopnia</b>	Stosowanie glikokortykosteroidów w niewielkich dawkach	Stosowanie do wyboru LTRA bądź teofiliny w małej dawce
<b>Leczenie III stopnia</b>	Wziewne glikokortykosteroidy w małej dawce. Dodatkowo zastosować LABA.	Wziewne GKS w średniej lub dużej dawce LUB GKS wziewne w niewielkiej dawce w połączeniu z LTRA LUB GKS wziewne w niewielkiej dawce w połączeniu z teofiliną.
<b>Leczenie IV stopnia</b>	GKS wziewne w średniej lub dużej dawce w połączeniu z LABA	Dołączenie do leczenia podsatwowego tiotropium LUB stosowanie GKS wziewnych w dużej dawce w połączeniu z LTRA bądź stosowanie GKS w dużej dawce w połączeniu z teofiliną
<b>Leczenie V stopnia</b>	Skierowanie chorego na badania diagnostyczne i leczenie specjalistyczne w ośrodku zajmującym się ciężką astmą, w celu oceny wskazań do leczenia dodatkowego np. stosowania leku anty-IgE	Dołączenie tiotropium o ile nie był stosowany wcześniej LUB dołączyć GKS doustny w małej dawce.

Leczenie przewlekłe z kolei skupia się na podawaniu leków kontrolujących przebieg choroby. Leki te są stosowane codziennie. W tej opcji leczenia przewlekłego mamy do wyboru kilka opcji: GKS wziewnych,  $\beta_2$  – mimetyki wziewne o przedłużonym działaniu, przeciwcholinergiczne leki o przedłużonym działaniu, leki przeciwleukotrienowe, metyloksantyny w postaci o przedłużonym działaniu oraz kromony.

Z kolei leczenie doraźne (inaczej objawowe) służy w głównej mierze krótkoterminowemu opanowaniu zaostrzeń astmy. Przy tym leczeniu możliwe jest stosowanie: szybko działających  $\beta_2$  – mimetyków wziewnych, krótko działających wziewnych leków przeciwcholinergicznym. Do ostatniej grupy zalicza się też stosowanie doustnych GKS.

Z pośród leków o działaniu immunomodulującym wymieniono 4 pozycje: Antagonistę IL-5, Antagonistę-IgE, stabilizatory komórek tucznych oraz Metyloksatyny.

Źródło: Szczeklik 2017.

### Rokowania

U większości chorych długoterminowe wyniki leczenia są dobre. Regularnie i odpowiednio, wczesnie rozpoczęte leczenie przeciwzapalne zapewnia kontrolę choroby. Jedynie w nielicznych przypadkach u chorych obserwuje się przyspieszone pogarszanie się czynności płuc pomimo optymalnego leczenia – najprawdopodobniej jest to związane ze szczególnie nasiloną i postępującą przebudową ściany oskrzeli. Prawidłowe leczenie astmy zapewnia choremu utrzymanie normalnej, prawidłowej aktywności życiowej. Kluczowym elementem utrzymania normalnej aktywności życiowej jest prowadzenie aktywnego trybu życia, chociażby poprzez pływanie, które winno być zalecane każdemu choremu. Jednakże chorzy na astmę trudną powinni unikać natężonej aktywności fizycznej, gdy powietrze jest suche, zimne lub bardzo zanieczyszczone. Zalecane jest by chory pozostawał - o ile to możliwe - wewnątrz pomieszczeń o kontrolowanych parametrach powietrza.

Profilaktyka pierwotna astmy nie jest możliwa. Co prawda unikanie kontaktu z dymem tytoniowym w łonie matki i bezpośrednio po urodzeniu znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób dróg oddechowych przebiegających ze świszczącym oddechem u dzieci, jednak nie jest to bezpośrednio zależne od osoby chorej, ale od rodziców dziecka. Póki co nie ma żadnych zaleceń odnośnie unikania alergenów w okresie prenatalnym i tuż po urodzeniu jako profilaktyki pierwotnej. W tej sytuacji pomocne okazuje się karmienie piersią, które chroni dziecko w pierwszych momentach życia. Wtórna profilaktyka z kolei znajduje zastosowanie w astmie zawodowej. Wczesne przerwanie ekspozycji w tym momencie zwiększa szansę całkowitego ustąpienia objawów.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Agencja pismem z dnia 14.08.2018, OT.4331.26.2018.KD.10 wysłała prośbę do o NFZ dot. wskazania liczebności populacji wnioskowanej. Do dnia opublikowania AWA nie otrzymano odpowiedzi.

### Eksperti kliniczni

**Tabela 12. Liczba pacjentów z ciężką astmą alergiczną IGE zależną oraz ciężką astmą eozynofilową wg opinii ekspertów**

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dr n. med. Andrzej Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Ok. 2-4% wszystkich chorych na astmę, których liczba jest szacowana na ok.2mln	Zapadalność na astmę ciężką nie jest znana, ale hospitalizacji z powodu astmy jest ok. 138 tys. rocznie	Ok. 200-500 osób rocznie	Opracowanie Uczelni Łazarskiego 2015

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- International ERS/ATS Guidelines on Definition oraz Evaluation and Treatment of Severe Asthma;
- Global Initiative for Asthma (GINA);
- British Thoracic Society (BTS) oraz Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- Department of Veterans Affairs (VA) oraz Department of Defense (DoD);
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI);
- Canadian Thoracic Society (CTS);

- Indian Chest Society (ICS) oraz National College of Chest Physicians (NCCP);
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 29.07.2018 Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

### Ogólne wytyczne postępowania terapeutycznego – astma u osób dorosłych

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje we wskazaniu: astma u osób dorosłych
<p><b>Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA)</b> <b>Polska 2015</b></p>	<p><b>Leczenie 1 stopnia:</b> nie wskazano leczenia preferowanego, dostępne jest jedynie leczenie alternatywne opierające się na niskich dawkach wGKS. Leczenie doraźne z kolei polega na podaniu SABA. Innymi rekomendowanymi interwencjami jest prowadzenie podstawowej edukacji pacjentów w zakresie choroby. Istotne jest również prawidłowe kontrolowanie techniki inhalacji. Wytyczne wspominają też o potrzebie eliminacji chorób towarzyszących oraz unikaniu czynników ryzyka przyczyniających się do wystąpienia zaostrzeń choroby. Możliwe też jest stosowanie nefarmakologicznych interwencji jak np. immunoterapii. Powyższe tzw. inne rekomendowane interwencje mogą być prowadzone na każdym szczeblu leczenia.</p> <p><b>Leczenie 2 stopnia:</b> Preferowanym sposobem leczenia w tej linii jest stosowanie niskich dawek wGKS, zaś w leczeniu alternatywnym można zastosować niskie dawki teofiliny bądź LTRA. Leczenie doraźne z kolei opiera się na podawaniu SABA lub niskich dawek wGKS w połączeniu z formoterolem w formie inhalatora.</p> <p><b>Leczenie 3 stopnia:</b> Preferowaną metodą leczenia pozostaje stosowanie niskich dawek wGKS w połączeniu z LABA. Leczenie alternatywne polega na aplikacji niskich średnich lub wysokich dawek wGKS w połączeniu z LTRA lub tiotropium. Z kolei leczenie doraźne polega na stosowaniu SABA lub niskich dawek wGKS w połączeniu z formoterolem w postaci inhalatora.</p> <p><b>Leczenie 4 stopnia:</b> Preferowaną opcją leczenia jest średnia bądź wysoka dawka wGKS w połączeniu z LABA oraz tiotropium. Alternatywnie można zastosować podobnie średnie i wysokie dawki wGKS, lecz w połączeniu z LTRA bądź tiotropium. Leczenie doraźne polega za to na zastosowaniu SABA bądź niskich dawek wGKS w połączeniu z formoterolem w postaci inhalatora.</p> <p><b>Leczenie 5 stopnia:</b> Leczeniem preferowanym jest dodatkowa terapia anty IgE, plastyka oskrzeli oraz testy płwociny. Istotna jest również konsultacja ze specjalistą. Opcja alternatywna: niska dawka doustnych kortykosteroidów przez krótki czas. Leczenia doraźnego oparto na zastosowaniu SABA lub niskich dawek wGKS w połączeniu z formoterolem w postaci inhalatora.</p>
<p><b>Global Initiative for Asthma (GINA 2018) – wytyczne międzynarodowe</b></p>	<p><b>Leczenie stopnia 1:</b> Preferowanym sposobem leczenia jest tu zastosowanie krótko działającego beta 2 antagonisty (SABA) (Evidence B)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o metodą leczenia do rozważenia pozostaje stosowanie niskich dawek ICS jako dodatek do prowadzonego leczenia SABA, w celu zmniejszenia ryzyka zaostrzenia (Evidence B)</li> <li>o Innymi, acz nie rekomendowanymi metodami jest stosowanie inhalacji antycholinergicznymi środkami jak np. Ipratropium, doustne stosowanie SABA lub krótko działającej teofiliny</li> </ul> <p><b>Leczenie stopnia 2:</b> leczenie przy pomocy ICS w niskich dawkach redukujących objawy astmy, poprawiające funkcjonowanie płuc, poprawiające jakość życia a także zmniejszającej ryzyko zaostrzenia oraz hospitalizacji związanych z astmą lub zgonem. (Evidence A)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Opcjonalną metodą jest stosowanie leukotrienowego antagonisty receptorowego (LTRA), lecz jest to metoda mniej efektywna niż ICS (Evidence A). Jednakże leczenie to może być odpowiednie w momencie kontrolowanego wstępnego leczenia dla pacjentów, którzy nie są w stanie lub nie są skłonni do stosowania ICS, dla pacjentów doświadczających niepożądanych efektów pochodzących z nietolerancji ICS lub dla pacjentów z towarzyszącym alergicznym katarem (Evidence B)</li> <li>o U dorosłych lub młodzieży niestosujących uprzednio kontrolowanego leczenia, skojarzenie niskich dawek ICS/LABA jako wstępne leczenie redukuje objawy jak i poprawia funkcjonalność płuc w porównaniu z niskimi dawkami ICS samodzielnie (Evidence A)</li> <li>o Dla pacjentów z rzadko występującą sezonową astmą alergiczną leczenie ICS powinno być wdrożone natychmiastowo i powinno być kontynuowane przez 4 tygodnie po zakończeniu okresu pylenia. (Evidence D) <ul style="list-style-type: none"> <li>o Opcją niezalecaną w rutynowym stosowaniu jest stosowanie teofiliny o przedłużonym uwalnianiu – ma jedynie niewielki wpływ na astmę, a jej interakcje oraz efekty niepożądane mogą być zagrażające życiu w większych dawkach (Evidence B)</li> <li>o Chromony mają z kolei odpowiedni poziom bezpieczeństwa jednakże nie wykazują znaczącej skuteczności (Evidence A)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Leczenie stopnia 3:</b> Preferowaną metodą leczenia jest tu łączenie niewielkich dawek ICS/LABA jako leczenia podtrzymującego oraz dodatkowo, o ile jest ono potrzebne, zastosować SABA lub skojarzone leczenie niskich dawek ICS z formoterolem jako metodę leczenia podtrzymującego oraz przeciwbólowego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Leczeniem kontrolującym w tej sytuacji jest zastosowanie ICS w małej dawce w kombinacji z LABA</li> <li>o Alternatywą dla leczenia kontrolującego jest ICS w zwiększonej, średniej dawce lub większej, bądź ICS w małej dawce +LTRA bądź też teofilina.</li> </ul> <p><b>Leczenie stopnia 4:</b> Preferowaną metodą leczenia doraźnego jest stosowanie SABA, zaś jego alternatywą pozostaje stosowanie ICS w małej dawce w połączeniu z formoterolem (Evidence A)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Forma alternatywna może być przepisywana z niewielkimi dawkami budesonidu w kombinacji z formoterolem lub beklometazonem w kombinacji z formoterolem jak w przypadku stopnia 3. Dawka podtrzymująca może zostać zwiększona. Z kolei dla pacjentów przyjmujących niewielkie dawki ICS/LABA z, o ile jest to niezbędne,</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje we wskazaniu: astma u osób dorosłych
	<p>SABA, których to astma nie jest w poprawny sposób kontrolowana, lecznicza dawka może zostać zwiększona do średniej wie kości. (Evidence B).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Dla pacjentów, którzy mają przepisane leczenie podtrzymujące oraz, o ile potrzebne, SABA, dodanie LABA do ICS w połączonej inhalacji zapewnia dodatkowe wzmocnienie funkcjonowania płuc wraz z redukcją ryzyka zaostrzeń w porównaniu z taką samą dawką ICS (Evidence A)</li> <li>o Innymi alternatywnymi opcjami jest inhalacja mgiełką zawierającą Tiotropium. Może zostać użyte, jako dodatkowa gałąź leczenia dla dorosłych lub młodzieży z historią przypadków zaostrzeń - nieokazale poprawia funkcjonalność płuc oraz nieokazale zwiększa czas potrzebny do wystąpienia ciężkich zaostrzeń (Evidence A)</li> <li>o Skojarzone leczenie przy pomocy wysokich dawek ICS oraz LABA może być rozważane zarówno u dorosłych jak i młodzieży, jednak zwiększanie dawek ICS przynosi niewiele efekty (Evidence A)</li> <li>o Wysokie dawki są rekomendowane jedynie w eksperymencie podstawowym trwającym od 3 do 6 miesięcy gdzie dobrze kontrolowana astma nie może zostać osiągnięta jedynie poprzez stosowanie średniej wie kości dawek ICS oraz LABA oraz/lub trzecim kontrolerem (Evidence B)</li> <li>o Teofilina nie powinna być stosowana u dzieci, dla średnich lub wysokich dawek budesonidu skuteczność może zostać poprawiona poprzez dawkowanie leków 4 razy dziennie (Evidence B). Dla innych ICS, dwa razy dziennie dawkowanie jest właściwe (Evidence D)</li> <li>o Inne opcje dla dorosłych lub młodzieży mogą zostać dodane do średnich lub wysokich dawek ICS, lecz te są mniej skuteczne niż proste dodanie LABA, bądź LTRA (Evidence A) lub teofiliny o przedłużonym uwalnianiu w niewielkich dawkach (Evidence B)</li> </ul> <p><b>Leczenie 5 stopnia:</b> Preferowanym rozwiązaniem jest oddanie drogi leczenia do oceny specjalście oraz rozważenia leczenia dodatkowego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Pacjenci z trwałymi objawami lub zaostrzeniami pomimo poprawnej techniki inhalacji oraz dobrego stosowania się do zaleceń stopnia 4 oraz którym inne opcje kontrolowania zostały rozpatrzone, powinni zostać oddani pod opiekę specjalisty z ekspertyzą w prowadzeniu ciężkiej astmy (Evidence D)</li> <li>o Dodanie tiotropium (zazwyczaj w dawce 5 m krogramów dziennie) niewiele poprawia funkcjonalność płuc (Evidence A) oraz podnosi czas do wystąpienia ciężkich zaostrzeń (Evidence B)</li> <li>o Dodanie leczenia antyimmunoglobuliną E- dla pacjentów powyżej 6 roku życia wraz z umiarkowanym bądź ciężką niekontrolowaną w stopniu czwartym astmą (Evidence A)</li> <li>o Dodanie antyinterleukiny-5 – lub receptorowych antyinterleukin-5 (Evidence A)</li> <li>o Leczenie w oparciu o badania plwociny: dla pacjentów z uporczywymi objawami choroby lub/i z zaostrzeniami pomimo wysokich dawek ICS lub ICS/LABA. Leczenie to może być dodane na podstawie eozynofilii w plwocinie. W ciężkiej astmie takie rozwiązanie prowadzi do złagodzenia zaostrzeń oraz pozwala zmniejszyć dawkę ICS (Evidence A)</li> <li>o preferowane: leczenie dodatkowe (np. tiotropium, anty-IgE - omalizumab lub anty-IL5 –mepolizumab, <b>benralizumab</b> lub reslizumab);</li> <li>o Dodanie do leczenia plastyki oskrzelowej: może zostać rozważone dla niektórych dorosłych z ciężką astmą (Evidence B)</li> </ul>
<p><b>British Thoracic Society (BTS) oraz Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</b> Wielka Brytania oraz Szkocja 2016</p>	<p><b>Leczenie 1 stopnia:</b> opiera się w dużej mierze na stosowaniu leków kontrolujących chorobę. Lekami preferowanymi przy tym stopniu są przede wszystkim niskie dawki wGKS. Leczenie doraźne natomiast opiera się na SABA, które następnie powinno się rozważyć pod kątem zwiększenia jego stopnia, jeśli dawkowanie SABA jest równe lub większe od trzech dawek tygodniowo.</p> <p><b>Leczenie 2 stopnia:</b> Główną strategią leczenia jest zastosowanie terapii podtrzymującej. Podstawowym sposobem jej osiągnięcia jest podawanie niskich dawek wGKS oraz LABA połączone w inhalacji. Z kolei leczenie doraźne w tym stopniu ma na celu stosowanie SABA. Podobnie jak w przypadku stopnia 1 powinno rozważyć się zwiększenie stopnia leczenia, jeżeli użycie SABA jest równe lub większe niż trzy dawki tygodniowo.</p> <p><b>Leczenie 3 stopnia:</b> Ustanowienie dodatkowych terapii podtrzymujących. Podstawą leczenia w tym stopniu jest uzależnienie od odpowiedzi na LABA. Jeśli takowej nie ma powinno się zaprzestać jego podawania oraz rozważyć zwiększenie dawki wGKS. W przypadku, gdy LABA daje efekty, lecz mimo tego kontrola choroby nie zostanie osiągnięta, należy kontynuować podawanie LABA i zwiększyć dawkę kortykosteroidów do średniej lub rozważyć kompletnie inną drogę terapii z LTRA, teofiliną i/lub LAMA. Niezbędne jest także odesłanie pacjenta pod opiekę specjalisty. W leczeniu doraźnym natomiast jest identyczne jak w stopniu 1 oraz 2.</p> <p><b>Leczenie 4 stopnia:</b> Opiera się w znacznej mierze na podawaniu wysokich dawek leków. Preferowaną drogą leczenia przy tym stopniu jest rozważenie wyższych dawek wGKS. Istotne pozostaje też, o ile jest to konieczne, podanie czwartego leku przykładowo może to być LTRA, teofiliny o powolnym uwalnianiu lub β2mimetyku w tabletkach lub LAMA.</p> <p><b>Leczenie 5 stopnia:</b> Ostatni stopień leczenia cechuje się ciągłym lub częstym podawaniem doustnych dawek GKS. Leczeniem preferowanym jest podawanie tego steroidu w tabletkach w najniższej możliwej dawce. Przy utrzymywaniu wysokich dawek wGKS należy również rozważyć inne leczenie by jak najbardziej zredukować stosowanie steroidów. Istotne jest także odesłanie pacjenta pod opiekę specjalisty. Dodatkową metodą leczenia jest stosowanie omalizumabu oraz leków immunosupresyjnych pozostając pod opieką specjalisty. Doraźne leczenie jest identyczne jak w poprzednich stopniach.</p>
<p><b>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)</b> USA 2016</p>	<p><b>Leczenie 1 stopnia:</b> jeśli jest to niezbędne należy zastosować SABA jako leczenie doraźne</p> <p><b>Leczenie 2 stopnia:</b> Główną, preferowaną metodą leczenia jest zastosowanie wGKS w niskich dawkach. Co do metod alternatywnych to pozostaje tylko LTRA przy tej linii leczenia</p> <p><b>Leczenie 3 stopnia:</b> Leczeniem preferowanym jest tu stosowanie wGKS w średniej dawce (w pierwszej linii zastosować beklometazon w drugiej zaś mometazon). Alternatywnym sposobem postępowania jest wGKS</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje we wskazaniu: astma u osób dorosłych
	<p>w połączeniu z LABA w niskiej dawce- flutykazon z salmetrolem lub wGKS w niskiej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia mometazon I LTRA – montelukast)</p> <p><b>Leczenie 4 stopnia:</b> Leczeniem preferowanym jest podanie wGKS/LABA w średnich dawkach - mometazon/formoterol. Leczeniem alternatywnym zaś jest stosowanie wGKS w średniej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia: mometazon) I LTRA – montelukast)</p> <p><b>Leczenie 5 stopnia:</b> nie uwzględniono.</p>
<p><b>Canadian Thoracic Society (CTS)</b> <b>Kanada 2017</b></p>	<p>W leczeniu doraźnym, niezależnie od wieku i nasilenia objawów u pacjenta, należy stosować SABA. Należy też nadmienić, iż jest to opcja preferowana u chorych z łagodną odmianą astmy. Z kolei u chorych, w wieku powyżej 12 roku życia, na astmę ciężką lub ciężką można zastosować leczenie ICS w skojarzeniu z LABA.</p> <p>Dążąc do sprawowania kontroli nad chorobą należy zastosować ICS, a u chorych z łagodną odmianą astmy, jako II linię leczenia można prowadzić monoterapię przy pomocy wyłącznie LTRA.</p> <p>Jeśli dojdzie do sytuacji, gdy leczenie okaże się nieadekwatnie kontrolowane za pomocą ICS w niższej dawce, wówczas należy rozważyć czy uzasadnione jest wprowadzenie do terapii LABA. Trzecia linia leczenia opiera się na podawaniu ICS w średnich dawkach lub dodatkowo tiotropium bądź też LTRA.</p> <p>W czwartej linii leczenia u dorosłych można rozważyć podawanie teofiliny. Kolejnym elementem do rozważenia jest też ocena ilości eozynofiliów u dorosłych z niekontrolowaną, umiarkowaną lub ciężką astmą leczoną w specjalistycznych ośrodkach.</p> <p>Prednizon stanowi opcjonalną drogę w ciężkiej i niekontrolowanej astmie.</p> <p>Doustne kortykosteroidy mogą być podawane pacjentom, którzy doznają nawrotów zaostrzeń astmy. Z kolei połączenie wysokiej dawki ICS i długo działającego LABA LTRA tiotropium teofiliny oraz dokonanie pomiaru liczby eozynofili w krwi, całkowitego IgE, testu na alergeny wziewne oraz pomiaru eozynofiliów w płwocinie (+/- FeNO).</p> <p>Osoby powyżej 12 roku życia oraz z słabo kontrolowaną atopową astmą pomimo wysokich dawek ICS i odpowiednim leczeniem dodanym, z lub bez prednizonu, można rozważyć stosowanie omalizumabu.</p>
<p><b>International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma Międzynarodowe 2013</b></p>	<p>U dorosłych z ciężką astmą, zaleca się leczenie kierując się przy tym kryteriami klinicznymi i oceną liczby eozynofili w płwocinie, przeprowadzonym w ośrodkach doświadczonych w używaniu tej techniki, niż tyko poprzez stosowanie kryteriów klinicznych (zalecenie warunkowe).</p> <p>Zarówno u dzieci jak i dorosłych w przypadku ciężkiej astmy alergicznej zalecana jest próba terapeutyczna przeprowadzona przy pomocy omalizumabu (zalecenie warunkowe).</p> <p>Stosowanie metotreksatu zarówno u dorosłych jak i u dzieci nie jest zalecane (zalecenie warunkowe).</p> <p>Stosowanie antybiotyków makrolidowych nie jest wskazane w leczeniu ciężkiej astmy ani u dorosłych ani dzieci (rekomenacja warunkowa).</p> <p>Klinicytom zaleca się stosowanie leków przeciwgrzybiczych u dorosłych pacjentów z ciężką astmą i nawracającym alergicznymi zaostrzeniami aspergiliozy oskrzelowo płucnej (ABPA) (Rekomendacja warunkowa).</p> <p>Klinicytom zaleca się by nie stosowali środków przeciwgrzybiczych w leczeniu astmy ani u dorosłych i dzieci z ciężką astmą bez występowania alergicznych zaostrzeń (ABPA), niezależnie od uczulenia na grzyby (tj. pozytywny test nakłucia skóry lub specyficzne dla grzyba IgE w surowicy krwi) (rekomenacja warunkowa).</p> <p>Zaleca się w wykonanie plastyki oskrzeli u dorosłych z ciężką astmą jedynie w kontekście zatwierdzonej opinii systematycznej komisji do spraw przeglądu instytucjonalnego rejestru lub badania klinicznego (Silna rekomendacja).</p>
<p><b>Department of Veterans Affairs (VA) oraz Department of Defens (DoD) USA 2009</b></p>	<p><b>Leczenie 1 stopnia:</b> leczenie preferowane polega na stosowaniu wziewnych dawek SABA.</p> <p><b>Leczenie 2 stopnia:</b> preferowanym sposobem leczenia jest stosowanie ICS w małych dawkach.</p> <p><b>Leczenie 3 stopnia:</b> dla pacjentów w wieku pomiędzy 0-4 r.ż. należy stosować ICS w średnich dawkach lub mniejsze przy jednoczesnym zastosowaniu LTRA. Z kolei u pacjentów powyżej 5 roku życia i dorosłych terapia wygląda podobnie: niskie dawki ICS z dodatkiem LABA lub samych średnich dawek ICS. Jednakże alternatywną drogą dla tych pacjentów jest podanie wyłącznie niskich dawek ICS z LTRA.</p> <p><b>Leczenie 4 stopnia:</b> Pacjenci między 0 a 4 rokiem życia winni otrzymywać niskie dawki ICS z LTRA. Alternatywa dla nich może być rozważenie oddania pacjenta pod opiekę specjalisty. Z kolei pacjenci powyżej piętego roku życia oraz dorośli również powinni otrzymywać taki sam sposób leczenia jak dzieci.</p> <p><b>Leczenie 5 stopnia:</b> pacjenci między 0 a 4 r.ż. otrzymują standardowo ICS w średnich dawka w połączeniu z LABA oraz LTRA –alternatywą jest odwiedzenie specjalisty. Dla dorosłych z kolei przewidziano stosowanie wysokich dawek ICS w asyście LABA. Dodatkowo rozważyć powinno się zastosowanie doustnych kortykosteroidów. Alternatywą dla preferowanej metody leczenia jest stosowanie średnich dawek ICS z LABA oraz LTRA. Pod rozważenie winno poddać się również oddanie się pod opiekę specjalisty.</p> <p><b>Leczenie 6 stopnia:</b> pacjenci poniżej 4 roku życia winni otrzymywać wysokie dawki ICS z LABA oraz LTRA. Należy też rozważyć podawanie doustnych kortykosteroidów przez okres 5 do 10 dni. Alternatywą pozostaje kontakt ze specjalistą. Dla starszych pacjentów powyżej 5 roku życia zaleca się wysokie dawki ICS z laba oraz doustnymi kortykosteroidami. Alternatywnie można zastosować tak samo wysokie dawki ICS z LABA oraz LTRA pozostając pod opieką specjalisty.</p>
<p><b>Indian Chest Society (ICS) i National College of Chest Physicians (NCCP) Indie 2015</b></p>	<p><b>Leczenie 1 stopnia:</b> niskie dawki ICS, jako terapia preferowana.</p> <p><b>Leczenie 2 stopnia:</b> niskie dawki ICS, jako preferowany sposób leczenia w tej linii, z kolei alternatywą pozostaje LTRA.</p> <p><b>Leczenie 3 stopnia:</b> preferowanym sposobem leczenia jest stosowanie niskich dawek ICS w połączeniu z LABA. Alternatywą dla tego sposobu leczenia są średnie dawki ICS lub Niskie dawki w połączeniu z LTRA bądź teofilina.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje we wskazaniu: astma u osób dorosłych
	<p><b>Leczenie 4 stopnia:</b> w głównym zamyśle jest nastawiona na podniesienie dawki ICS do średniej lub wysokiej. W dalszym ciągu kontynuuje się podawanie LABA. Jeśli objawy nie będą słabły należy dodać jeden lub więcej środków do obecnie prowadzonego leczenia. Jeśli dochodzi do zaostrzeń alternatywna metoda leczenia polega na podaniu LABA pacjentom, którzy jeszcze jej nie otrzymali, a następnie kontynuowanie terapii podstawowej i zmodyfikowanie dawki ICS do wyższych wartości. Można też zastosować tiotropium, LTRA bądź teofilinę.</p> <p><b>Leczenie 5 stopnia:</b> preferowane jest kontynuowanie tego samego toku leczenia lub ewentualnie dodać coś do niego. Alternatywnie należy podać doustne steroidy bądź omalizumab.</p>

Evidence: A- Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz, B- Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych, C- Dane pochodzące z nierandomizowanych badań bądź obserwacyjnych, D- Uzgodniona opinia ekspertów

## Wytyczne postępowania terapeutycznego – astma ciężka u osób dorosłych

Tabela 14. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu ciężkiej astmy u osób dorosłych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje we wskazaniu: ciężka astma u osób dorosłych
<b>Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), Polska 2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie preferowane: Dodatkowa terapia (anti – IgE: omalizumab, plastyka oskrzeli, testy płwociny) konsultacja za specjalistą;</li> <li>• Leczenie alternatywne: Niska dawka doustnych kortykosteroidów przez krótki czas;</li> <li>• Lek doraźny: SABA/niska dawka wGKS + formoterol inhalator.</li> </ul> <p>Inne rekomendowane interwencje: leczenie chorób towarzyszących. Edukacja pacjentów. Kontrola techniki inhalacji. Unikanie czynników ryzyka zaostrzeń. Niefarmakologiczne interwencje (np. immunoterapia).</p>
<b>American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2014– wytyczne międzynarodowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interwencja rekomendowana: omalizumab, preparaty przeciwgrzybicze w leczeniu zaostrzeń nawracającej aspergilozy oskrzelowo-płucnej, termoplastyka oskrzeli (w ramach badań klinicznych);</li> <li>• Interwencje nierekomendowane: metotreksat, antybiotyki makrolidowe.</li> </ul>
<b>Respiratory Care Experts' Input Forum (RC-EIF) 2015 – Iran</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interwencja rekomendowana: gl kortykosteroidy w połączeniu z 1. lub 2. dodatkowymi lekami (LABA, teofilina, LTRA); ewentualne dodanie bromku tiotropium do ICS;</li> <li>• Korzyść może przynieść leczenie astmy w oparciu o jej fenotyp z wykorzystaniem nowych leków biologicznych (omalizumab);</li> <li>• W odniesieniu do chorych z astmą eozynofilową obiecujące wydaje się być stosowanie terapeutyków modyfikujących szlaki limfocytów Th2, w tym mepolizumabu.</li> </ul>

## Wytyczne postępowania terapeutycznego – ciężka astma eozynofilowa

Tabela 15. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej

Instytucja	Wytyczne
<b>Global Initiative for Asthma - (GINA 2018)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interwencja rekomendowana: mepolizumab (rekomendowany przez ekspertów GINA od 2016 r.), reslizumab (rekomendowany od 2017 r.), oraz <b>benralizumab</b> (rekomendowany od 2018 r.)</li> </ul>
<b>Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) – (Serrano 2015) – Hiszpania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interwencje rekomendowane: stosować leki przeciwleukotrienowe, antycholinergiczne ± roflumilast lub teofilinę w niskich dawkach w połączeniu z kortykosteroidami wziewnymi w postaci m kronizowanej, omalizumab;</li> <li>• W przyszłości w grupie chorych z astmą eozynofilową może być stosowany mepolizumab;</li> <li>• Badania z reslizumabem oraz <b>benralizumabem</b> otwierają nowe perspektywy terapeutyczne w tej populacji pacjentów.</li> </ul>
<b>Canadian Thoracic Society (CTS) (CTS 2017) – Kanada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie astmy eozynofilowej jest czynnikiem do podjęcia leczenia terapią anti-IL-5: mepolizumab lub <b>benralizumab</b> lub reslizumab.</li> </ul>

Odnaleziono 8 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego u osób dorosłych z astmą. Tylko wytyczne kliniczne GINA 2018 r zalecają zastosowanie benralizumabu w przypadku leczenia ciężkiej postaci astmy, jednakże może to wynikać to z faktu, że lek ten został wprowadzony na rynek stosunkowo niedawno. Pozostałe rekomendacje wymieniają teofilinę o powolnym uwalnianiu,  $\beta_2$ mimetyki w tabletkach, LAMA, SABA bądź omalizumab. W przypadku leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej zarówno GINA 2018 jak i CTS 2017 rekomendują zastosowanie benralizumabu. Innymi zalecanymi lekami są: mepolizumab lub reslizumab.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 16. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej technologii

Ekspert	Dr n. med. Andrzej Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Zmniejszenie hospitalizacji i intensywności leczenia astmy
Technologie opcjonalne	1) mepolizumab 2) omalizumab
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	W leczeniu astmy ciężkiej dotychczasowe możliwości terapii lekami chemicznymi nie przynoszą spodziewanych efektów klinicznych. Leki biologiczne są innowacyjną formą terapii celowanej („personalised medicine”) skierowanej do nielicznej grupy chorych z astmą ciężką o określonym za pomocą biomarkerów (st.IgE, liczba eozynofiliów w surowicy krwi) fenotypie. Problemem pozostaje dotychczas krótki czas obserwacji stosowania klinicznego, możliwość ujawnienia w przyszłości ew. działań niepożądanych, wysoki koszt leczenia i ograniczona liczba chorych objętych taką metodą leczenia. Mechanizm działania benralizumabu jest inny niż dopuszczonych w tym zakresie leków biologicznych tj. mepolizumabu i omalizumabu.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Wdrożenie Narodowego Programu wczesnego wykrywania i leczenia astmy. Edukacja zwłaszcza chorych na astmę o przebiegu ciężkim. Należało by włączyć do takiego projektu lekarzy POZ, pielęgniarki i farmaceutów.
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Brak własnych doświadczeń w stosowaniu benralizumabu, możliwość ew. stosowania przez wąską grupę instytucji mogących realizować program. Możliwość ujawnienia działań niepożądanych po dłuższym okresie stosowania np. ujawnienie zakażeń pasożytniczych (w sytuacji istotnej supresji lub braku eozynofiliów, które są celem interwencji tego leku biologicznego).
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie zastosowanie wszystkich koniecznych do kwalifikacji chorego badań, może skutkować ujawnieniem działań szkodliwych/niebezpiecznych dla chorego.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Chorzy z astmą ciężką i obecną eozynofilią (tutaj >350/mm <sup>3</sup> ) mimo stosowanego leczenia i występującymi zaostrzeniami skutkującymi hospitalizacją lub koniecznością stosowania kortykoterapii systemowej.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Chorzy z astmą ciężką, ale bez biomarkera w postaci liczby eozynofiliów >350/mm <sup>3</sup>
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych	Jest to terapia celowana, dostosowana do fenotypu astmy ciężkiej i braku skuteczności u tych chorych terapii chemicznej (konwencjonalnej). Docelowa grupa chorych w skali kraju w mojej ocenie to mniej jak 500 chorych rocznie.
b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych	-
Inne uwagi	Obecnie postęp w leczeniu astmy ciężkiej skierowany jest na wykorzystanie leków biologicznych głównie p. ciał monoklonalnych wycelowanych w określone ogniwo zapalenia będącego przyczyną procesu chorobowego i występowania objawów astmy. Leki konwencjonalne u części chorych nie doprowadzają do kontroli objawów i wiążą się z występowaniem poważnych działań niepożądanych (np. po sterydoterpii systemowej). Ta grupa chorych chociaż nieliczna w porównaniu do ogólnej liczby chorych na astmę, jest kosztowna w leczeniu, często uniemożliwia aktywność zawodową i fizyczną. Chorzy z tej grupy wymagają też dodatkowej opieki i pomocy społecznej. W tym ujęciu koszty bezpośrednie wynikające z leczenia nie są największym kosztem opieki tej grupy chorych.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku, mepolizumab jest refundowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J.45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD\_10 J 45)” od 1 listopada 2017 r.



**Tabela 17. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab)**

Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Nucala®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol. proszku.	1167.0 Mepolizumab	4 710,24	4 945,75	4 945,75	bezpłatnie

Zródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od dnia 1 września 2018 r. [https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik\\_do\\_obwieszczenia1.pdf/9ca6bf0c-bff3-5a70-149d-bad3c3528d17](https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia1.pdf/9ca6bf0c-bff3-5a70-149d-bad3c3528d17) [dostęp w dniu 11.09.2018].

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

**Tabela 18. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Mepolizumab	<p>„W ramach opcji terapeutycznych wskazywanych w wytycznych postępowania terapeutycznego jako terapii add on do leczenia standardowego (BSC) w ciężkiej astmie eozynofilowej wymienia się mepolizumab oraz reslizumab.</p> <p>Reslizumab przeznaczony jest do stosowania u pacjentów z astmą eozynofilową, jako terapia anty IL-5, jednakże nie jest objęty refundacją w Polsce w związku z czym nie stanowi właściwego komparatora dla benralizumabu.</p> <p>Mepolizumab jest wskazany do leczenia ciężkiej opornej na leczenie astmy eozynofilowej, jak również rekomendowany do stosowania w ramach międzynarodowych wytycznych postępowania terapeutycznego. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku, mepolizumab jest refundowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J.45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD_10 J 45)” od 1 listopada 2017 r.</p> <p>[redacted], jako adekwatny komparator, którego stosowanie objęte jest refundacją w ramach programu lekowego.</p> <p>Należy również zaznaczyć, że w uzgodnionym wnioskowanym programie lekowym kryteria włączenia do leczenia benralizumabem są tożsame z kryteriami włączenia do leczenia mepolizumabem, co jednoznacznie potwierdza zasadność uznania tych dwóch leków jako alternatywne opcje terapeutyczne.</p> <p>Podsumowując, mając na uwadze zarejestrowane wskazania, wytyczne postępowania klinicznego w docelowej populacji pacjentów, aktualną praktykę kliniczną w Polsce, [redacted], jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, właściwy komparator dla benralizumabu stanowi mepolizumab.”</p>	<p><b>Wybór komparatora uznano za zasadny.</b></p> <p>Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii eksperta oraz jest technologią medyczną refundowaną obecnie w Polsce.</p> <p>Komparator przyjęty dla AKL, AE i BIA jest spójny.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną Wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 19. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową pomimo stosowania wysokich dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długodziałającymi $\beta$ -mimetykami; Pacjenci z $\geq 2$ zaostrzeniami objawów astmy w ciągu ostatniego roku	Populacja w innym stanie klinicznym np. inne fenotypy astmy niestanowiące astmy eozynofilowej.	Brak uwag
Interwencja	Benralizumab (produkt leczniczy Fasentra®) stosowany jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (BEN+BSC), podawany w dawce 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych 3 dawek, a następnie co 8 tygodni.	Schemat dawkowania benralizumabu, inny niż zdefiniowany w ChPL (np. podanie innej dawki niż zalecana lub stosowanie schematu innego niż zalecany); Podanie benralizumabu inną drogą niż zalecana.	Zgodnie z ChPL
Komparatory	Mepolizumab (produkt leczniczy Nucala®) stosowany jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (MEP+BSC), podawany w dawce 100 mg podskórnie raz na 4 tygodnie.	Schemat dawkowania inny niż zidentyfikowany w ChPL; Podanie leków inną drogą niż zalecana; Porównanie z innym komparatorem niż wskazany w kryteriach włączenia.	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ zaostrzenia astmy;</li> <li>➢ zaostrzenia astmy wymagające leczenia na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji;</li> <li>➢ czas do pierwszego zaostrzenia astmy;</li> <li>➢ czas do pierwszego zaostrzenia astmy wymagającego wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji;</li> <li>➢ wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (<math>FEV_1</math>) - przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela;</li> <li>➢ kontrola objawów astmy (ACQ);</li> <li>➢ objawy astmy wg Total Asthma Symptom Score;</li> <li>➢ jakość życia wg instrumentu AQLQ;</li> <li>➢ liczba eozynofiliów we krwi;</li> <li>➢ mediana dawki doustnych GKS;</li> <li>➢ zmniejszenie dawki doustnych GKS);</li> <li>➢ wystąpienie <math>\geq 1</math> zaostrzenia astmy;</li> <li>➢ analiza przeżycia (OS, PFS);</li> <li>➢ zgony;</li> <li>➢ utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z innych przyczyn;</li> <li>➢ zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia;</li> <li>➢ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, związane z leczeniem, pogorszenie astmy, niezwiązane z leczeniem;</li> <li>➢ zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>➢ poszczególne zdarzenia niepożądane;</li> <li>➢ zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji;</li> <li>➢ reakcje nadwrażliwości.</li> </ul>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające: biodostępność leku, biochemię, farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę, ekonomikę.	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Pierwotne badania kliniczne z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną rozpatrywanych interwencji; W przypadku nieodnalezienia badań head-to-head, włączeniu będą podlegały randomizowane próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie analizy pośredniej względem wspólnej grupy referencyjnej.	<u>Analiza główna:</u> -Badania wtórne/artykuly poglądowe; -Badania przedkliniczne, badania retrospektywne, opisy przypadków, opisy serii przypadków, doniesienia konferencyjne	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Badania opublikowane lub badania nieopublikowane, dla których Zamawiający udostępnił pełny raport (CSR);</li> <li>➢ Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych;</li> <li>➢ Badania nieopublikowane;</li> <li>➢ Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz</li> </ul>	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- MEDLINE przez PubMed;
- Embase przez Elsevier;
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Jako datę wyszukiwania podano 24.01.2018. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 10.09.2018 r.

W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach systematycznego wyszukiwania Wnioskodawca nie zidentyfikował przeglądów systematycznych badań bezpośrednio porównujących benralizumab z mepolizumabem w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową.

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 3 prospektywne badania z randomizacją, bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną benralizumabu z grupą kontrolną, stosującą standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC), tj. próby kliniczne SIROCCO (Bleecker 2016), CALIMA (FitzGerald 2016) i ZONDA (Nair 2017).

Ponadto Wnioskodawca przedstawił wyniki z 3 badań randomizowanych analizujących efektywność kliniczną mepolizumabu dodanego do standardowej terapii przeciwastmatycznej vs placebo + BSC, a mianowicie próby kliniczne SIRIUS (Bel 2014), MENSA (Ortega 2014), MUSCA (Chupp 2017).

Opis i wyniki badań dotyczących mepolizumabu znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 4.2. „Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego”.

Analiza efektywności klinicznej benralizumabu została przeprowadzona w oparciu o porównanie pośrednie z mepolizumabem przez wspólną grupę referencyjną, czyli standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC).

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Odnaleziono 3 prospektywne badania z randomizacją, porównujące efektywność kliniczną benralizumabu z grupą kontrolną, stosującą standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC), tj. próby kliniczne SIROCCO (Bleecker 2016), CALIMA (FitzGerald 2016) i ZONDA (Nair 2017).

Tabela 20. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																											
<p><b>SIROCCO – Bleecker 2016</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  AstraZeneca oraz Kyowa Hakko Kirin</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene (double-blind) [podtyp II A]</li> <li>Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)</li> <li>Hipoteza badawcza: Superiority</li> <li>Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania: 12,5% w grupie Q4W, 10% w grupie Q8W oraz 11% w grupie PL.</li> </ul> <table border="1" data-bbox="376 464 1070 715"> <thead> <tr> <th colspan="7">Charakterystyka wyjściowa pacjentów</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Cecha populacji/parametr</th> <th colspan="2">Ogółem</th> <th colspan="2">Wysokie dawki GKS+LABA, <math>\geq 300</math> eozynofiliów krwi obwodowej/<math>\mu</math>L</th> <th colspan="2">Wysokie dawki GKS+LABA, <math>&lt; 300</math> eozynofiliów krwi obwodowej/<math>\mu</math>L</th> </tr> <tr> <th>BEN +BSC</th> <th>PL+ BSC</th> <th>BEN +BSC</th> <th>PL+B SC</th> <th>BEN+ BSC</th> <th>PL+BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczebność, N</td> <td>398</td> <td>407</td> <td>267</td> <td>267</td> <td>131</td> <td>140</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>Benralizumab podskórnie (sc) w dawce 30 mg (1 ml roztworu), stosowany co 8 tygodni, trzy pierwsze dawki podawano co 4 tygodnie (Q8W) [dawkowanie zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego).</li> <li>Roztwór placebo w dawce 1 ml. Roztwór placebo pod względem wizualnym był identyczny jak w przypadku benralizumabu.</li> <li>Okres leczenia: 48 tyg.</li> <li>Okres obserwacji: po okresie skringu/run-in zastosowano leczenie: 48 tyg., następnie obserwacja: wizyta w 56 tygodniu obserwacji.</li> </ul>	Charakterystyka wyjściowa pacjentów							Cecha populacji/parametr	Ogółem		Wysokie dawki GKS+LABA, $\geq 300$ eozynofiliów krwi obwodowej/ $\mu$ L		Wysokie dawki GKS+LABA, $< 300$ eozynofiliów krwi obwodowej/ $\mu$ L		BEN +BSC	PL+ BSC	BEN +BSC	PL+B SC	BEN+ BSC	PL+BSC	Liczebność, N	398	407	267	267	131	140	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 12-75 lat z rozpoznaniem astmy, wymagający leczenia średnimi lub wysokimi dawkami GKS w skojarzeniu z LABA w ciągu ostatniego roku przed włączeniem do badania;</li> <li>Waga pacjentów <math>\geq 40</math> kg;</li> <li><math>\geq 2</math> zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki w przypadku pacjentów otrzymujących przewlekle glikokortykosteroidy;</li> <li>Potwierdzone leczenie wGKS w skojarzeniu z LABA wraz z/bez systemowych GKS oraz stosowanie dodatkowych leków kontrolujących objawy astmy w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat, u których dozwolone było stosowanie wyłącznie wysokich dawek wGKS;</li> <li>Pacjenci w wieku 12-17 lat, u których dozwolone było stosowanie średnich lub wysokich dawek wGKS;</li> <li>Utrwalona obturacja oskrzeli: należna wartość <math>FEV_1 &lt; 80\%</math> przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (<math>FEV_1 &lt; 90\%</math> w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat) podczas skringu pacjentów do badania;</li> <li>Próba rozkurczowa: odwracalność <math>FEV_1 \geq 12\%</math> i 200 ml po podaniu leku rozkurczającego oskrzela oraz w ciągu 12 godzin przed włączeniem pacjentów do badania lub podczas skringu;</li> <li>Potwierdzone w wywiadzie leczenie średnimi lub wysokimi dawkami wGKS (<math>&gt; 250 \mu</math>g flutikazonu lub innego leku w dawce równoważnej) w skojarzeniu z LABA w ciągu co najmniej ostatniego roku przed włączeniem pacjentów do badania;</li> <li>Astma eozynofilowa, niewystarczająco kontrolowana pomimo stosowania wziewnego flutikazonu lub ekwiwalentu w dawce <math>\geq 500 \mu</math>g (dorośli i pacjenci w wieku 12-17 lat) lub <math>&gt; 220 \mu</math>g dobę (pacjenci: 12-17 lat);</li> <li>Astma niewystarczająco kontrolowana: wynik wg kwestionariusza ACQ <math>\geq 1,5</math> punktów w czasie włączenia do pacjentów do badania;</li> <li>W przypadku kobiet w wieku rozrodczym - brak możliwości zajścia w ciążę tj. stosowanie uznanych metod antykoncepcji;</li> <li>Dodatkowo, dozwolone było zastosowanie leków kontrolujących objawy astmy (np. LTRA, tiotropium, kromon, teofilina, doustne glikokortykosteroidy) w ciągu co najmniej 30 dni przed pierwszą wizytą.</li> </ul>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowe: zaostrzenia astmy (częstość występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku)</p> <p>II-rzędowe: zaostrzenia astmy wymagające leczenia na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji (częstość występowania zaostrzeń w ciągu roku, wymagających leczenia na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji), czas do pierwszego zaostrzenia astmy, wartość <math>FEV_1</math> mierzona przed lub po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, kontrola objawów astmy wg ACQ-6, objawy astmy wg Total Asthma Symptom Score, liczba eozynofiliów we krwi, jakość życia wg AQLQ.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zgony, utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, reakcje nadwrażliwości.</p>
Charakterystyka wyjściowa pacjentów																														
Cecha populacji/parametr	Ogółem		Wysokie dawki GKS+LABA, $\geq 300$ eozynofiliów krwi obwodowej/ $\mu$ L		Wysokie dawki GKS+LABA, $< 300$ eozynofiliów krwi obwodowej/ $\mu$ L																									
	BEN +BSC	PL+ BSC	BEN +BSC	PL+B SC	BEN+ BSC	PL+BSC																								
Liczebność, N	398	407	267	267	131	140																								

		<p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potwierdzona anafilaksja po zastosowaniu leku biologicznego;</li> <li>• Klinicznie istotne choroby płuc inne niż astma (infekcja płuc, POChP, choroby płuc, rozedma płuc, zwłóknienie płuc, zwłóknienie torbielowate, zespół hipowentylacji związany z otyłością, nowotwór płuc, niedobór alfa-1-antytrypsyny, dyskineza rzęsek) lub infekcje pasożytnicze zdiagnozowane w ciągu 24 tyg. przed włączeniem pacjentów do badania (nieleczone lub nieodpowiadające na zastosowaną terapię);</li> <li>• Pacjenci, u których zdiagnozowano podniesioną liczbę eozynofili z powodu innego niż astma;</li> <li>• Choroby mogące zaburzać wnioskowanie o efektywności klinicznej benralizumabu takie jak: choroby sercowo-naczyniowe, przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, infekcje, endokrynologiczne, metaboliczne, hematologiczne, psychiczne;</li> <li>• Ciężkie infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające antybiotykoterapii lub zastosowania leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu lub w okresie run-in/skriningu;</li> <li>• Uzależnienie od leków lub alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Pozytywny wynik testu w kierunku WZW B lub WZW C lub WZW typu B lub C stwierdzone w historii choroby;</li> <li>• Potwierdzona testem obecność wirusa HIV lub HIV potwierdzony w historii choroby;</li> <li>• Palenie tytoniu (obecnie) lub palenie tytoniu w historii choroby, trwające <math>\geq 10</math> paczko-lat;</li> <li>• Zastosowanie terapii immunosupresyjnej w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Stwierdzone nieprawidłowości w ramach badania lekarskiego, parametrów laboratoryjnych, badania moczu lub EKG;</li> <li>• Zastosowanie immunoglobulin lub składników krwi w ciągu 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Zastosowanie omalizumabu lub ocenianego leku biologicznego przez 4 miesiące lub 5 okresów półtrwania leku przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Zastosowanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed datą randomizacji pacjentów do badania;</li> <li>• Zastosowanie jakiegokolwiek ocenianego leku niebiologicznego w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed randomizacją pacjentów;</li> <li>• Uprzednia randomizacja do leczenia benralizumabem (badanie MEDI-563);</li> <li>• Zastosowanie nowej immunoterapii alergenowej w ciągu 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Zastosowanie leków beta-adrenolitycznych;</li> <li>• Planowany zabieg chirurgiczny w trakcie trwania badania;</li> </ul>	
--	--	--	--

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																											
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Karmienie piersią/laktacja;</li> <li>Jednoczesne uczestniczenie pacjentów w innych badaniach klinicznych;</li> <li>ALAT lub ASPAT <math>\geq 2,5</math> razy powyżej górnej granicy normy podczas skriningu;</li> <li>Zastosowanie inhibitora 5-lipooksygenazy lub roflumilastu</li> </ul>																												
<p><b>CALIMA – FitzGerald 2016</b>  <b>Źródło finansowania AstraZeneca oraz Kyowa Hakko Kirin</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione (double-blind) [podtyp II A].</li> <li>Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)</li> <li>Hipoteza badawcza - Superiority</li> <li>Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania: 9,6% w grupie Q4W, 13% w grupie Q8W oraz 11% w grupie PL</li> </ul> <table border="1" data-bbox="376 560 1055 831"> <thead> <tr> <th colspan="7">Charakterystyka wyjściowa pacjentów</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Cecha populacji /parametr</th> <th colspan="2">Ogółem</th> <th colspan="2">Wysokie dawki GKS+LABA, <math>\geq 300</math> eozynofiliów krwi obwodowej/<math>\mu</math>l</th> <th colspan="2">Wysokie dawki GKS+LABA, <math>&lt; 300</math> eozynofiliów krwi obwodowej/<math>\mu</math>l</th> </tr> <tr> <th>BEN+ BSC</th> <th>PL+ BSC</th> <th>BEN+ BSC</th> <th>PL+B SC</th> <th>BEN+ BSC</th> <th>PL+BS C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczebność, N</td> <td>441</td> <td>440</td> <td>239</td> <td>248</td> <td>125</td> <td>122</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>Benralizumab podskórnie (sc) w dawce 30 mg (1 ml roztworu), stosowany co 8 tygodni, trzy pierwsze dawki podawano co 4 tygodnie (Q8W) [dawkowanie zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego).</li> <li>Roztwór placebo w dawce 1 ml. Roztwór placebo pod względem wizualnym był identyczny jak w przypadku benralizumabu.</li> <li>Okres leczenia: 56 tyg.</li> <li>Okres obserwacji: Po okresie skriningu/run-in zastosowano leczenie: 56 tyg., następnie obserwacja: wizyta w 60 tygodniu obserwacji.</li> </ul>	Charakterystyka wyjściowa pacjentów							Cecha populacji /parametr	Ogółem		Wysokie dawki GKS+LABA, $\geq 300$ eozynofiliów krwi obwodowej/ $\mu$ l		Wysokie dawki GKS+LABA, $< 300$ eozynofiliów krwi obwodowej/ $\mu$ l		BEN+ BSC	PL+ BSC	BEN+ BSC	PL+B SC	BEN+ BSC	PL+BS C	Liczebność, N	441	440	239	248	125	122	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 12-75 lat z rozpoznaniem astmy, wymagający leczenia średnimi lub wysokimi dawkami GKS (<math>&gt;250\mu</math>g flutikazonu/dobę lub innego leku w dawce równoważnej) w skojarzeniu z LABA w ciągu co najmniej ostatniego roku przed włączeniem pacjentów do badania;</li> <li>Waga pacjentów <math>\geq 40</math> kg;</li> <li><math>\geq 2</math> zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki w przypadku pacjentów otrzymujących przewlekłe systemowe glikokortykosteroidy;</li> <li>Potwierdzona terapia wGKS (<math>\geq 500 \mu</math>g flutikazonu/dobę lub innego leku w dawce równoważnej) + LABA w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania z/bez doustnych GKS oraz zastosowanie dodatkowych leków kontrolujących objawy astmy;</li> <li>Utrwalona obturacja oskrzeli: należna wartość <math>FEV_1 &lt; 80\%</math> przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (<math>FEV_1 &lt; 90\%</math> w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat) podczas skriningu pacjentów do badania;</li> <li>Astma niewystarczająco kontrolowana: wynik wg kwestionariusza ACQ <math>\geq 1,5</math> punktów w czasie włączenia pacjentów do badania;</li> <li>Próba rozkurczowa: odwracalność <math>FEV_1 \geq 12\%</math> i 200 ml po podaniu leku rozkurczającego oskrzela oraz w ciągu 12 godzin przed włączeniem pacjentów do badania;</li> <li>W przypadku kobiet w wieku rozrodczym - brak możliwości zajścia w ciążę tj. stosowanie uznanych metod antykoncepcji;</li> <li>Dodatkowo, zastosowanie leków kontrolującymi objawy astmy (np. LTRA, tiotropium, kromon, teofilina, doustne glikokortykosteroidy) w ciągu co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Potwierdzona anafilaksja po zastosowaniu leku biologicznego;</li> <li>Klinicznie istotne choroby płuc inne niż astma (infekcja płuc, POChP, choroby płuc, rozedma płuc, zwłóknienie płuc, zwłóknienie torbielowate, zespół hipowentylacji związany z otyłością, nowotwór płuc, niedobór alfa-1-antytrypsyny, dyskineza rzęsek);</li> </ul>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowe: zaostrzenia astmy (częstość występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku u pacjentów stosujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów + LABA w populacji pacjentów z liczbą eozynofiliów <math>\geq 300</math> komórek/<math>\mu</math>l).</p> <p>II-rzędowe: czas do pierwszego zaostrzenia astmy, zaostrzenia astmy w ciągu roku wymagające leczenia na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji (częstość występowania zaostrzeń w ciągu roku wymagających leczenia na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji), wartość <math>FEV_1</math> mierzona przed lub po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, kontrola objawów astmy (ACQ-6), objawy astmy (total asthma symptom score), liczba eozynofiliów we krwi, ocena jakości życia wg AQLQ.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zgony, utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, utrata pacjentów z badania z powodu wycofania zgody oraz utrata pacjentów z badania z innych przyczyn, zdarzenia niepożądane</p>
Charakterystyka wyjściowa pacjentów																														
Cecha populacji /parametr	Ogółem		Wysokie dawki GKS+LABA, $\geq 300$ eozynofiliów krwi obwodowej/ $\mu$ l		Wysokie dawki GKS+LABA, $< 300$ eozynofiliów krwi obwodowej/ $\mu$ l																									
	BEN+ BSC	PL+ BSC	BEN+ BSC	PL+B SC	BEN+ BSC	PL+BS C																								
Liczebność, N	441	440	239	248	125	122																								

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których zdiagnozowano podniesiony poziom eozynofiliów z powodu innego niż astma;</li> <li>• Choroby mogące zaburzać wnioskowanie o efektywności klinicznej benralizumabu takie jak: choroby sercowo-naczyniowe, przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, infekcje, endokrynologiczne, metaboliczne, hematologiczne, psychiczne;</li> <li>• Zakażenia pasożytnicze stwierdzone w ciągu 24 tyg. przed wydaniem zgody na udział w badaniu (nieleczone lub nieodpowiadające na zastosowane leczenie);</li> <li>• Ciężkie infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające antybiotykoterapii lub zastosowania leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu lub w trakcie skringingu/ okresu <i>run-in</i>;</li> <li>• Stwierdzone nieprawidłowości w ramach badania lekarskiego, parametrów laboratoryjnych, badania moczu lub EKG;</li> <li>• Uzależnienie od leków lub alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Pozytywny wynik testu w kierunku WZW B lub WZW C lub WZW typu B lub C stwierdzone w historii choroby;</li> <li>• Potwierdzona testem obecność wirusa HIV lub HIV potwierdzony w historii choroby;</li> <li>• Palenie tytoniu (obecnie) lub palenie tytoniu w historii choroby wynoszące <math>\geq 10</math> paczko-lat;</li> <li>• Choroba nowotworowa stwierdzona w wywiadzie,</li> <li>• Zastosowanie terapii immunosupresyjnej w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Klinicznie istotne zaostrzenie objawów astmy, wymagające podania systemowych GKS lub zwiększenia stosowanej obecnie dawki w ciągu 14 dni przed wydaniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Zastosowanie immunoglobulin lub składników krwi w ciągu 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Zastosowanie omalizumab lub ocenianego leku biologicznego przez 4 miesiące lub 5 okresów półtrwania leku przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Zastosowanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed datą randomizacji pacjentów do badania;</li> <li>• Zastosowanie ocenianego leku niebiologicznego w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed randomizacją pacjentów;</li> <li>• Uprzednia randomizacja do leczenia benralizumabem (badanie MEDI-563);</li> <li>• Zastosowanie nowej immunoterapii alergenowej w ciągu 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Zastosowanie leków beta-adrenolitycznych;</li> </ul>	<p>ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, poszczególne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, reakcje nadwrażliwości.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Planowany zabieg chirurgiczny w trakcie trwania badania;</li> <li>Karmienie piersią/laktacja;</li> <li>Jednoczesne uczestniczenie pacjentów w innych badaniach klinicznych;</li> <li>ALAT lub ASPAT <math>\geq 2,5</math> razy powyżej górnej granicy normy (podczas skriningu);</li> <li>Zastosowanie inhibitora 5-lipooksygenazy lub roflumilastu</li> </ul>					
<p><b>ZONDA – Nair 2017</b>  <u>Źródło finansowania</u>  AstraZeneca</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (double-blind) [podtyp II A]</li> <li>Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)</li> <li>Hipoteza badawcza - Superiority</li> <li>Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania: 5,5% w grupie Q4W, 8% w grupie Q8W oraz 4% w grupie PL.</li> </ul> <table border="1" data-bbox="376 598 1055 691"> <thead> <tr> <th data-bbox="376 598 831 644">BEN+BSC</th> <th data-bbox="831 598 1055 644">PL +BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="376 644 831 691">73</td> <td data-bbox="831 644 1055 691">75</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>Benralizumab podskórnie (sc) w dawce 30 mg (1 ml roztworu), stosowany co 8 tygodni, trzy pierwsze dawki podawano co 4 tygodnie (Q8W) [dawkowanie zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego].</li> <li>Roztwór placebo w dawce 1 ml.</li> <li>Okres leczenia: 28 tyg.</li> <li>Okres obserwacji: Po okresie run-in następował okres indukcji: 4 tyg., okres redukcji dawki: 20 tyg., okres utrzymania dawki: 4 tyg., następnie obserwacja: do 36 tyg.</li> </ul>	BEN+BSC	PL +BSC	73	75	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 18-75 lat;</li> <li>Liczba eozynofili w krwi <math>\geq 150</math> komórek/<math>\mu</math>l w momencie włączenia do badania;</li> <li>Pacjenci wymagający leczenia średnimi lub wysokimi dawkami GKS (<math>&gt; 250</math> <math>\mu</math>g flutikazonu lub innego leku w dawce równoważnej) w skojarzeniu z LABA w ciągu co najmniej ostatniego roku przed włączeniem pacjentów do badania;</li> <li>Potwierdzona terapia wGKS (<math>\geq 500</math> <math>\mu</math>g flut kazonu/dobę lub innego leku w dawce równoważnej) + LABA w ciągu <math>\geq 6</math> miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>Stosowanie systemowych glikokortykosteroidów przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy przed włączeniem pacjentów do badania;</li> <li>W przypadku kobiet w wieku rozrodczym - brak możliwości zajęcia w ciążę tj. stosowanie uznanych metod antykoncepcji;</li> <li>Waga pacjentów <math>\geq 40</math> kg;</li> <li>Pacjenci, u których próba redukcja dawki systemowych GKS w ciągu co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania zakończyła się niepowodzeniem;</li> <li>Stosowanie dodatkowo leków kontrolujących objawy astmy (LTRA, tiotropim, kromon, teofilina, doustne glikokortykosteroidy);</li> <li>Utrwalona obturacja oskrzeli: należna wartość <math>FEV_1 &lt; 80\%</math> przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (8 tydzień badania/wizyta 2);</li> <li>Potwierdzona astma (próba rozkurczowa: odwracalność <math>FEV_1 \geq 12\%</math> i 200 ml po podaniu leku rozkurczającego oskrzela (wizyta 1, 2 oraz 3) lub potwierdzona odwracalność w ciągu ostatnich 24 tygodni lub nadreaktywność oskrzeli potwierdzona w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed planowaną randomizacją lub zmienność przepływu powietrza tj. <math>FEV_1 \geq 20\%</math> pomiędzy dwoma kolejnymi wizytami w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed planowaną randomizacją);</li> <li>Co najmniej jedno zaostrzenie astmy przed wyrażeniem zgody pacjentów na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klinicznie istotne choroby płuc inne niż astma (infekcja płuc, POChP, choroby płuc, rozedma płuc, zwłóknienie płuc,</li> </ul>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowe: mediana dawki doustnych glikokortykosteroidów</p> <p>II-rzędowe: zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów, zaostrzenia astmy, czas do pierwszego zaostrzenia, odsetek pacjentów z <math>\geq 1</math> zaostrzeniem, wartość <math>FEV_1</math> mierzona przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, ocena kontroli objawów astmy (ACQ-6), ocena jakości życia wg AQLQ, liczba eozynofili w krwi.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zgony, utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, utrata pacjentów z badania z powodu wycofania zgody, utrata pacjentów z badania z innych przyczyn, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, reakcje nadwrażliwości.</p>
BEN+BSC	PL +BSC						
73	75						



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>zwiększenie torbielowate, zespół hipowentylacji związany z otyłością, nowotwór płuc, niedobór alfa-1-antytrypsyny, dyskineza rzęsek) lub pacjenci, u których zdiagnozowano podniesiony poziom eozynofili z powodu innego niż astma;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby mogące zaburzać wnioskowanie o efektywności klinicznej benralizumabu takie jak: choroby sercowo-naczyniowe, przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, infekcje, endokrynologiczne, metaboliczne, hematologiczne, psychiczne;</li> <li>• Reakcje alergiczne lub nadwrażliwość stwierdzona w wywiadzie;</li> <li>• Reakcja anafilaktyczna w związku z zastosowaniem leków biologicznych w historii;</li> <li>• Zakażenia pasożytnicze stwierdzone w ciągu 24 tyg. przed wydaniem zgody na udział w badaniu (nieleczone lub nieodpowiadające na zastosowane leczenie);</li> <li>• Ciężkie infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające antybiotykoterapii lub zastosowania leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu lub w czasie okresu <i>run-in</i> lub okresu optymalizacji dawki systemowych GKS;</li> <li>• Stwierdzone nieprawidłowości w ramach badania lekarskiego, parametrów laboratoryjnych, badania moczu lub EKG;</li> <li>• Uzależnienie od leków lub alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Pozytywny wynik testu w kierunku WZW B lub WZW C lub WZW typu B lub C potwierdzony w historii choroby;</li> <li>• Potwierdzona testem obecność wirusa HIV lub HIV potwierdzony w historii choroby;</li> <li>• Palenie tytoniu (obecnie) lub byli palacze z historią palenia tytoniu <math>\geq 10</math> paczko-lat stwierdzone w wywiadzie;</li> <li>• Choroba nowotworowa stwierdzona w wywiadzie,</li> <li>• Zastosowanie terapii immunosupresyjnej w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Klinicznie istotne zaostrzenie objawów astmy, wymagające podania systemowych GKS lub zwiększenia stosowanej obecnie dawki w ciągu 14 dni przed włączeniem pacjentów do badania;</li> <li>• Zaostrzenia astmy stanowiące zagrożenie życia pacjentów stwierdzone w wywiadzie;</li> <li>• Kontrola astmy po zastosowaniu systemowych glikokortykosteroidów w dawce <math>\leq 5</math> mg/dobę w okresie <i>run-in</i> lub okresie optymalizacji dawki;</li> <li>• Pacjenci kwalifikowani do redukcji 3 kolejnych dawek systemowych GKS (wizyta 2-4) i przyjmujący niniejszą dawkę podczas wizyty 5.</li> </ul>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastosowanie immunoglobulin lub składników krwi w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>• Zastosowanie omalizumabu lub ocenianego leku biologicznego przez 4 miesiące lub 5 okresów półtrwania leku przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Zastosowanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed datą randomizacji pacjentów do badania;</li> <li>• Zastosowanie ocenianego leku niebiologicznego w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed włączeniem pacjentów;</li> <li>• Otrzymanie żywej atenuowanej szczepionki w okresie 30 dni przed skringiem;</li> <li>• Rozpoczęcie terapii alergenowej w ciągu 30 dni przed włączeniem pacjentów do badania;</li> <li>• Zastosowanie leków beta-adrenolitycznych;</li> <li>• Planowany zabieg chirurgiczny w trakcie trwania badania;</li> <li>• Karmienie piersią/laktacja;</li> <li>• Wcześniejsza randomizacja do niniejszego badania klinicznego;</li> <li>• Jednoczesne współuczestniczenie pacjentów w innych badaniach klinicznych;</li> <li>• ALAT lub ASPAT <math>\geq</math> 2,5 razy powyżej górnej granicy normy</li> </ul>	

Opisy pozostałych badań nie zostały przedstawione ze względu niższą jakość metodologiczną. Badania te zostały opisane w rozdziale 11. „Charakterystyka i wyniki pozostałych badań pierwotnych” AKL Wnioskodawcy.

Opis badań dotyczących komparatora (mepolizumabu) znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 11. „Charakterystyka i wyniki pozostałych badań pierwotnych”.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Wszystkie trzy badania dotyczące benralizumabu charakteryzowały się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego.

**Tabela 21. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy wg Cochrane**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
SIROCCO	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
CALIMA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ZONDA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

#### Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „Autorzy raportu, do analizy głównej efektywności klinicznej, nie włączyli publikacji dostępnych jedynie, jako doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych.
- Do wszystkich badań włączonych do przeglądu kwalifikowano osoby  $\geq 12$  roku życia (populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci dorośli). Jedynie w próbie klinicznej ZONDA kryterium to wynosiło  $\geq 18$  roku życia. Należy jednak pamiętać, iż wśród pacjentów uczestniczących w kluczowych badaniach dla benralizumabu (SIROCCO, CALIMA), odsetek osób w wieku 12-17 lat był bardzo niski i wynosił  $\leq 4\%$  (dotyczy grupy pacjentów z liczbą eozynofiliów we krwi  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$ ), a średnia wieku wynosiła odpowiednio 47,6 i 49,6 lat (grupa BEN Q8W z wyższą liczbą eozynofiliów we krwi). W przypadku badań klinicznych dla mepolizumabu (MENSA, SIRIUS, MUSCA), nie przedstawiono informacji dotyczącej odsetka pacjentów w wieku 12-17 lat. Podano natomiast medianę i zakres wieku, tj. 51 (12-81) lat w próbie MENSA, 50 (16-74) lat w badaniu SIRIUS oraz średnią i odchylenie standardowe wynoszące 49,8 (14) lat w grupie MEP 100 sc.
- Czas trwania leczenia różnił się pomiędzy poszczególnymi badaniami i wynosił: 56 tyg. (CALIMA), 48 tyg. (SIROCCO) i 28 tyg. (ZONDA) w próbach klinicznych dla porównania BEN+BSC vs PL+BSC oraz 32 tyg. (MENSA), 24 tyg. (SIRIUS) i 20 tyg. (MUSCA) w badaniach dla porównania MEP+BSC vs PL+BSC. Agregacja wyników dla odmiennych okresów leczenia i obserwacji została przeprowadzona mając na uwadze specyfikę omawianego problemu zdrowotnego (astma jako choroba wymagającego długoterminowego leczenia) oraz idącą za tym koncepcją wyboru możliwie najdłuższych okresów obserwacji dostępnych w badaniach (podejście to stoi w zgodzie z metodyką przyjętą w opracowaniu AWA dla produktu leczniczego Nucala).
- W przypadku badania MUSCA (ramię mepolizumabu) nie przedstawiono dokładnej definicji dotyczącej dawki wziewnego glikokortykosteroidu (podano informację, iż były to „wysokie dawki”). W pozostałych badaniach dawki wGKS były następujące: wziewny flutikazon lub jego ekwiwalent w dawce  $\geq 500 \mu\text{g}$  lub  $> 220 \mu\text{g}$  dobę (pacjenci: 12-17 lat) – badania dla benralizumabu (SIROCCO, CALIMA, ZONDA) oraz wziewny flutikazon lub ekwiwalent w dawce  $\geq 880 \mu\text{g}$  na lub  $\geq 440 \mu\text{g}$  dobę (pacjenci: 12-17 lat) – próby kliniczne dla mepolizumabu (MENSA, SIRIUS).
- Kryterium włączenia pacjentów do badania ZONDA było wystąpienie  $\geq 1$  zaostrzenia astmy przed rozpoczęciem udziału w badaniu. W eksperymencie SIRIUS nie zdefiniowano minimalnej liczby zaostrzeń astmy jako kryterium włączenia. Do prób klinicznych SIROCCO, CALIMA (BEN) oraz MENSA i MUSCA (MEP) kwalifikowano natomiast pacjentów z  $\geq 2$  zaostrzeniami objawów astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy. Niemniej jednak średnia liczba zaostrzeń astmy wśród pacjentów uczestniczących w badaniach dla BEN oraz MEP podczas 12 miesięcy przed udziałem w badaniu była zbliżona i wynosiła odpowiednio: 2,5-3,1 w przypadku badań dla BEN oraz 2,7-3,8 w badaniach z mepolizumabem.

- W ramach kryteriów włączenia pacjentów do badań SIROCCO oraz CALIMA (benralizumab) nie określono minimalnej, wymaganej liczby eozynofiliów we krwi, w przypadku pacjentów w badaniu ZONDA wynosiła 150 komórek/mm<sup>3</sup>, w badaniach MENSA oraz SIRIUS  $\geq 300$  w okresie 12 msc. Przed skriningiem lub  $\geq 150$  w fazie wstępnej, natomiast w badaniu MUSCA  $\geq 0,30$  (średnia geometryczna (109/l)). Należy jednak podkreślić, iż mediana liczby eozynofiliów we krwi w badaniach SIROCCO oraz CALIMA wyniosła  $\geq 500$  komórek/ $\mu$ l, w badaniu ZONDA  $\geq 437$  komórek/mm<sup>3</sup> (odsetek pacjentów z liczbą eozynofiliów we krwi wynoszącą  $\geq 300$  komórek/mm<sup>3</sup> wynosił 84% w grupie BEN+BSC oraz 85% w grupie PL+BSC), średnia geometryczna liczby eozynofiliów we krwi w badaniach MENSA oraz SIRIUS zawierała się w zakresie od 230-320 komórek/ $\mu$ l) a odsetek pacjentów z liczbą eozynofiliów we krwi wynoszącą  $\geq 300$  komórek/ $\mu$ l wyniósł, w próbie klinicznej MUSCA, 68% w grupie MEP+BSC oraz 60% w grupie PL+BSC.
- Brak opisu metody zaślepienia w dwóch randomizowanych badaniach włączonych do analizy (ZONDA – dla ramienia benralizumabu oraz MUSCA - dla ramienia mepolizumabu) – nie rzutował na ocenę jakości prób klinicznych przeprowadzoną przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration. Wszystkie badania zakwalifikowane do analizy głównej cechowały się niskim ryzykiem błędu (próby kliniczne wysokiej wiarygodności).
- Ocena skuteczności terapii benralizumabem w porównaniu z mepolizumabem w większości badań oparta została w sporej mierze o surogatowe punkty końcowe, które charakteryzują się niższą wartością dowodową.
- Brak badań pragmatycznych dla ocenianej interwencji, które mogłyby potwierdzić efektywność leczenia benralizumabem w warunkach praktyki klinicznej (wynika to faktu, iż produkt leczniczy z benralizumabem, jako substancją czynną uzyskał rejestrację w styczniu 2018r).
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (wartość przybliżeń).
- Brak obliczeń statystycznych z powodu niedokładnego sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (np. brak miar rozrzutu, sposób przedstawienia wyników uniemożliwiający agregację danych z kilku badań).
- Badania ZONDA dla porównania benralizumab + BSC vs placebo + BSC oraz SIRIUS dla porównania mepolizumab + BSC vs placebo + BSC cechowały się odmiennym, względem pozostałych włączonych do przeglądu prób klinicznych, celem a populacja pacjentów zakwalifikowanych do udziału w nich różniła się w nieznacznym stopniu od pozostałej grupy badań. W związku z tym przeprowadzono pełną analizę wrażliwości dla analizowanych efektów zdrowotnych z zakresu oceny skuteczności klinicznej (przyjmując następujący podział badań: SIROCCO + CALIMA vs MENSA + MUSCA oraz ZONDA vs SIRIUS). Jej wyniki (BEN vs MEP) w zakresie wszystkich kluczowych punktów porównywanych terapii nie odbiegały od uzyskanych w analizie głównej.
- W przypadku metaanalizy danych zaczerpniętych z badań dla porównania BEN+BSC vs PL+BSC lub MEP+BSC vs PL+BSC stwierdzono heterogeniczność statystyczną wyników dla następujących punktów końcowych w ocenie skuteczności leczenia: zaostrzenia astmy, zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji oraz czas do pierwszego zaostrzenia astmy; oraz w analizie profilu bezpieczeństwa: zgony, utrata pacjentów z badania – inne przyczyny, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup - pogorszenie astmy, ból pleców. Przeprowadzono pełną analizę wrażliwości dla wszystkich ww. efektów zdrowotnych, której wyniki (BEN vs MEP) nie odbiegały od uzyskanych w analizie głównej. Nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności wyników.”

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „Brak opublikowanych badań bezpośrednio oceniających efektywność kliniczną stosowania benralizumabu w porównaniu z wybranym komparatorem (mepolizumab), jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii przeciwastmatycznej w populacji dorosłych z pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową pomimo stosowania wysokich dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długodziałającymi  $\beta$ -mimetykami; konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w celu oceny efektów terapii z udziałem produktu leczniczego Fasentra w porównaniu z wymienioną powyżej interwencją alternatywną”.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio (brak badań typu head to head) oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania benralizumabu względem wybranego komparatora w analizowanej populacji pacjentów.
- Pomimo, że wszystkie sześć badań zakwalifikowanych do przeglądu miały charakter badań randomizowanych oraz charakteryzowały się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego, badania różniły się pod względem czasu trwania, kryteriów włączenia pacjentów do badań oraz różnym czasem dokonywania pomiarów punktów końcowych. Ponadto głównym celem dwóch badań klinicznych włączonych do przeglądu tj. ZONDA (BEN+BSC vs PL+BSC) oraz SIRIUS (MEP+BSC vs PL+BSC) była ocena redukcji dawek przewlekłe stosowanych doustnych glikokortykosteroidów.
- Z uwagi na heterogeniczności badań uwzględnionych w analizie klinicznej, nie było możliwe wykonanie przez Wnioskodawcę metaanalizy wszystkich włączonych badań.
- Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną benralizumabu. Należy jednakże mieć na uwadze, iż benralizumab został zarejestrowany 08.01.2018 r. przez EMA.
- W ramach analizy statystycznej przeprowadzonej na potrzeby porównania pośredniego BEN+BSC vs MEP+BSC, opartej o dane z prób klinicznych SIROCCO, CALIMA i ZONDA (ramię benralizumabu) oraz MENSA, MUSCA i SIRIUS (ramię mepolizumabu), uzyskano znamienne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść interwencji alternatywnej, w zakresie następujących parametrów oceny bezpieczeństwa: 1) utrata pacjentów z badania ogółem; 2) zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia oraz 3) zdarzenia niepożądane o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup – ból głowy.

Mając na uwadze powyższe, wyniki porównania z komparatorem należy traktować z ostrożnością – porównanie nie daje bezpośredniego obrazu stosunku efektu do ryzyka stosowanie benralizumabu względem komparatora, aczkolwiek zostało przeprowadzone na najlepszych dostępnych dowodach.

**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy**

Wyniki porównań w tabelach, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, wyróżniono pogrubioną czcionką.

**4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Nie odnaleziono badań typu head-to-head bezpośrednio porównujących ocenianą interwencją (benralizumab) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem (mepolizumab). Z tego względu przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną – tj. przez BSC. Oba leki (benralizumab, mepolizumab) stanowiły terapię dodaną do standardowej terapii przeciwastmatycznej.

Porównanie pośrednie BEN+BSC vs MEP+BSC zostało przeprowadzone w oparciu o wyniki 6 randomizowanych badań klinicznych: 3 badania dotyczące benralizumabu: SIROCCO, CALIMA, ZONDA oraz 3 badania dotyczące mepolizumabu: SIRIUS, MENSA, i MUSCA.

**Analiza porównawcza efektywności klinicznej BEN+BSC z MEP+BSC**

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy pośredniej z zakresu oceny skuteczności klinicznej dla porównania benralizumab+BSC vs mepolizumab+BSC, przeprowadzonej przez wspólną grupę referencyjną placebo+BSC.

**Tabela 22. Analiza pośrednia porównania BEN+BSC vs MEP+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA – BEN+BSC; SIRIUS, MENSA, MUSCA – MEP+BSC) – skuteczność –zmienne ciągłe**

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>Zaostrzenia astmy</b>	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	-0,66 (-1,12; -0,21)	<b>0,004</b>
	MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	-0,75 (-1,02; -0,48)	<b>&lt;0,001</b>

Punkt końcowy		Porównywane interwencje	MD (95% CI)*	Wartość p*
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	0,09 (-0,44; 0,62)	0,75
Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji		BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	-0,09 (-0,22; 0,04)	0,17
		MEP+BSC vs PL+BSC (MENSA, MUSCA)	-0,08 (-0,14; -0,03)	<b>0,002</b>
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	-0,008 (-0,15; 0,13)	0,92
Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV <sub>1</sub> )	Przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	0,13 (0,08; 0,19)	<b>&lt;0,001</b>
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,11 (0,06; 0,16)	<b>&lt;0,001</b>
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	0,02 (-0,06; 0,10)	0,61
	Po podaniu leku rozszerzającego oskrzela	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA)	0,10 (0,04; 0,16)	<b>&lt;0,001</b>
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA)	0,13 (0,06; 0,21)	<b>&lt;0,001</b>
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	-0,03 (-0,13; 0,07)	0,52

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Tabela 23. Analiza pośrednia porównania BEN+BSC vs MEP+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA – BEN+BSC; SIRIUS, MENSA, MUSCA – MEP+BSC) – skuteczność – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy		Porównywane interwencje	HR (95% CI)*	Wartość p*
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy		BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	0,57 (0,40; 0,81)	<b>0,002</b>
		MEP+BSC vs PL+BSC (MENSA)	0,44 (0,32; 0,60)	<b>&lt;0,001</b>
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	1,30 (0,81; 2,07)	0,28
Punkt końcowy		Porównywane interwencje	OR (95% CI)*	Wartość p*
Zmniejszenie dawki doustnych GKS $\geq 50\%$		BEN+BSC vs PL+BSC (ZONDA)	3,22 (1,64; 6,32)	<b>&lt;0,001</b>
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS)	2,31 (1,15; 4,64)	<b>0,018</b>
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	1,39 (0,53; 3,67)	0,50
Zmniejszenie dawki doustnych GKS o 100%		BEN+BSC vs PL+BSC (ZONDA)	4,68 (1,76; 12,45)	<b>0,002</b>
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS)	2,07 (0,67; 6,41)	0,21
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	2,26 (0,51; 10,10)	0,29
Zastosowanie doustnych GKS w dawce $\leq 5$ mg/dobę		BEN+BSC vs PL+BSC (ZONDA)	2,87 (1,47; 5,60)	<b>0,002</b>
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS)	2,48 (1,23; 5,00)	<b>0,011</b>
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	1,16 (0,44; 3,05)	0,77

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Analiza pośrednia wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie następujących punktów końcowych: 1) zaostrzenia astmy; 2) zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji; 3) zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>) - przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; 4) czas do pierwszego zaostrzenia astmy; 5) zmniejszenie dawki doustnych GKS  $\geq 50\%$ ; 6) zmniejszenie dawki doustnych GKS o 100%; 7) zastosowanie doustnych GKS w dawce  $\leq 5$  mg/dobę. Skuteczność leczenia benralizumabem w dawce 30 mg podawanym podskórnie co 8 tygodni jako terapii add-on do BSC u dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania wysokich dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długodziałającymi  $\beta$ -mimetykami, jest porównywalna (nie gorsza) do terapii mepolizumab+terapia standardowa (BSC).

Ponadto Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości z pominięciem w metaanalizie wyników dla badań ZONDA dla porównania BEN+BSC vs PL+BSC oraz SIRIUS dla porównania MEP+BSC vs PL+BSC, jako prób klinicznych odbiegających od pozostałych uwzględnionych w analizie pośredniej. Przeprowadzono odrębne kalkulacje dla zagregowanych danych z badań SIROCCO i CALIMA vs MENSA i MUSCA oraz oddzielnie dla badań ZONDA vs SIRIUS, w przypadku punktów, w których taki podział był możliwy. Analizę wrażliwości przeprowadzono również w przypadku punktów końcowych, dla których uzyskano heterogeniczności statystyczne wyników metaanaliz. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się AKL Wnioskodawcy w załączniku (10.6).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy pośredniej z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa dla porównania benralizumab+BSC vs mepolizumab+BSC, przeprowadzonej przez wspólną grupę referencyjną placebo+BSC

**Tabela 24. Analiza pośrednia porównania BEN+BSC vs MEP+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA – BEN+BSC; SIRIUS, MENSA, MUSCA – MEP+BSC) – bezpieczeństwo**

Punkt końcowy		Porównywane interwencje	OR (95% CI)*	Wartość p*
Zgony		BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	Peto 0,77 (0,18; 3,41)	0,73
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	Peto 0,13 (0,01; 2,10)	0,15
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	Peto 5,89 (0,25; 136,74)	0,27
Utrata pacjentów z badania	Ogółem	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	1,08 (0,81; 1,45)	0,60
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,55 (0,30; 1,01)	0,053
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	<b>1,97 (1,004; 3,88)</b>	<b>0,049</b>
	Z powodu zdarzeń niepożądanych	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	1,55 (0,73; 3,27)	0,25
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,65 (0,23; 1,84)	0,42
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	2,39 (0,66; 8,64)	0,19
	Wycofanie zgody	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	1,17 (0,76; 1,81)	0,48
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,51 (0,20; 1,33)	0,17
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	2,28 (0,80; 6,54)	0,12
	Inne przyczyny	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	0,87 (0,57; 1,34)	0,54
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,55 (0,18; 1,66)	0,29
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	1,59 (0,49; 5,19)	0,44
Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia		BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	2,44 (1,11; 5,36)	<b>0,03</b>
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,58 (0,21; 1,62)	0,30
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	<b>4,19 (1,15; 15,25)</b>	<b>0,03</b>
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ogółem	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	0,76 (0,58; 1,01)	0,06
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,49 (0,32; 0,77)	<b>0,002</b>
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	1,55 (0,92; 2,63)	0,10
	Związane z leczeniem	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA)	1,02 (0,18; 5,92)	0,98

Punkt końcowy		Porównywane interwencje	OR (95% CI)*	Wartość p*
		MEP+BSC vs PL+BSC (MENZA, MUSCA)	1,28 (0,74; 2,21)	0,37
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	0,80 (0,11; 6,15)	0,83
Zdarzenia niepożądane ogółem		BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	0,79 (0,64; 0,98)	<b>0,04</b>
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,75 (0,56; 1,00)	0,053
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	1,06 (0,74; 1,52)	0,76
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		BEN+BSC vs PL+BSC (CALIMA)	1,62 (1,04; 2,53)	<b>0,03</b>
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA)	1,51 (0,97; 2,35)	0,07
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	1,07 (0,57; 2,00)	0,83
Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji		BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	1,03 (0,54; 1,97)	0,93
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	2,04 (1,06; 3,93)	<b>0,03</b>
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	0,50 (0,20; 1,27)	0,15
Zdarzenia niepożądane o częstości $\geq 5\%$ w jednej z grup	Pogorszenie astmy	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	0,48 (0,26; 0,87)	<b>0,02</b>
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,41 (0,25; 0,68)	<b>&lt;0,001</b>
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	1,15 (0,52; 2,54)	0,72
	Zapalenie błony śluzowej nosogardła	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	0,89 (0,69; 1,15)	0,38
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,68 (0,49; 0,94)	<b>0,02</b>
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	1,32 (0,87; 2,00)	0,19
	Infekcja górnych dróg oddechowych	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	0,91 (0,65; 1,27)	0,57
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,95 (0,61; 1,46)	0,80
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	0,96 (0,56; 1,66)	0,89
	Ból głowy	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	1,48 (1,04; 2,12)	<b>0,03</b>
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,91 (0,67; 1,23)	0,52
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	<b>1,64 (1,02; 2,63)</b>	<b>0,04</b>
	Zapalenie oskrzeli	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	0,75 (0,54; 1,03)	0,08
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA)	0,55 (0,29; 1,05)	0,07
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	1,36 (0,66; 2,81)	0,40
	Zapalenie zatok	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	0,63 (0,43; 0,92)	<b>0,02</b>
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA)	1,02 (0,57; 1,84)	0,95
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	0,62 (0,31; 1,25)	0,18
	Grypa	BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA)	0,66 (0,42; 1,03)	0,07



Punkt końcowy		Porównywane interwencje	OR (95% CI)*	Wartość p*	
		MEP+BSC vs PL+BSC (MENSA)	0,65 (0,18; 2,34)	0,51	
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	1,02 (0,26; 3,95)	0,98	
		<b>Ból stawów</b>			
		BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO)	1,90 (0,87; 4,17)	0,11	
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,79 (0,46; 1,36)	0,40	
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	2,40 (0,92; 6,22)	0,07	
		<b>Ból pleców</b>			
		BEN+BSC vs PL+BSC (ZONDA)	0,50 (0,09; 2,82)	0,43	
		MEP+BSC vs PL+BSC (MENSA, MUSCA)	1,17 (0,42; 3,22)	0,77	
		<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	0,43 (0,06; 3,19)	0,41	
			<b>Kaszel</b>		
			BEN+BSC vs PL+BSC (ZONDA)	0,25 (0,03; 2,26)	0,22
MEP+BSC vs PL+BSC (MENSA)	0,53 (0,18; 1,63)		0,27		
<b>BEN+BSC vs MEP+BSC</b>	0,46 (0,04; 5,50)	0,54			

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych

W ramach analizy statystycznej przeprowadzonej na potrzeby porównania pośredniego BEN+BSC vs MEP+BSC, opartej o dane z prób klinicznych SIROCCO, CALIMA i ZONDA (ramię benralizumabu) oraz MENSA, MUSCA i SIRIUS (ramię mepolizumabu), uzyskano znamienne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść interwencji alternatywnej, w zakresie następujących parametrów oceny bezpieczeństwa: 1) utrata pacjentów z badania ogółem; 2) zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia oraz 3) zdarzenia niepożądane o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup – ból głowy.

Analiza pośrednia dla porównania BEN+BSC vs MEP+BSC wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie następujących punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa: 1) zgony; 2) utrata pacjentów z badania: z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofanie zgody, inne przyczyny; 3) ciężkie zdarzenia niepożądane: ogółem, związane z leczeniem; 4) zdarzenia niepożądane ogółem; 5) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; 6) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji; 7) zdarzenia niepożądane o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup: pogorszenie astmy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, grypa, ból stawów, ból pleców, kaszel.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### Skuteczność terapii

Wnioskodawca przedstawił wyniki dla punktów końcowych nieuwjętych w analizie pośredniej dla porównania BEN+BSC vs MEP+BSC, a które raportowano w badaniach włączonych do przeglądu (dla benralizumabu oraz mepolizumabu). Były to efekty zdrowotne, dla których wyniki przedstawiono zarówno dla BEN+BSC jak i MEP+BSC, a których ujęcie w ramach analizy pośredniej nie było możliwe: 1) zmniejszenie dawki doustnych GKS (% redukcja względem baseline), którą przedstawiono w badaniu ZONDA (BEN+BSC) oraz SIRIUS (MEP+BSC) - ze względu na sposób przedstawienia wyników dla tego efektu nie uwzględniono go analizie pośredniej; 2) kontrola objawów astmy wg ACQ-5 Score (dane z badań SIRIUS, MENSA, MUSCA); 3) jakość życia wg SGRQ (dane z prób klinicznych SIRIUS, MENSA, MUSCA) 4) zmniejszenie dawki doustnych GKS  $>0\%$ ,  $\geq 25\%$ ,  $\geq 75\%$ ,  $\geq 90\%$ , (SIRIUS).

Dodatkowo wykorzystano parametry, dla ramienia benralizumabu, które nie miały swoich odpowiedników (np. brak oceny takich punktów końcowych lub spójności ich definicji) w próbach klinicznych oceniających efektywność mepolizumabu w omawianej jednostce chorobowej.

Przedstawione poniżej dane z zakresu analizy skuteczności klinicznej zaczerpnięte, zatem zostały z badań: SIROCCO, CALIMA i ZONDA (benralizumab) oraz MENSA, MUSCA i SIRIUS (mepolizumab).

Tabela 25. Wyniki dodatkowej oceny skuteczności dla BEN+BSC vs PL+BSC oraz MEP+BSC vs PL+BSC

Parametr	Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p	
Kontrola objawów wg ACQ-6 Score	SIROCCO	BEN+BSC	263	-1,46 (bd)	-0,29 (-0,48; -0,10)	0,003	
		PL+BSC	267	-1,17 (bd)			
	CALIMA	BEN+BSC	239	-1,44 (bd)	-0,25 (-0,44; -0,07)	0,008	
		PL+BSC	247	-1,19 (bd)			
	ZONDA	BEN+BSC	73	-1,12 (bd)	-0,55 (-0,86; -0,23)	<0,001	
		PL+BSC	74	-0,57 (bd)			
	Wynik metaanalizy	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,31(-0,43; -0,19) p<0,001					
	Ocena heterogeniczności	Cochran Q=2,68(df=2) p=0,262 I <sup>2</sup> (inconsistency)=25,26%					
	Analiza wrażliwości I (podział badań)						
		Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p
SIROCCO		BEN+BSC	263	-	-0,29 (-0,48; -0,10)	0,003	
		PL+BSC	267	-			
CALIMA		BEN+BSC	239	-	-0,25 (-0,44; -0,07)	0,008	
		PL+BSC	247	-			
Wynik metaanalizy	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,27(-0,40; -0,14) p<0,001						
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=0,09 (df=1) p=0,768 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%						
Parametr	Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p	
Kontrola objawów wg ACQ-5 Score	MENSA	MEP+BSC	194	-0,94 (0,07)	-0,44 (-0,63; -0,25)	<0,001	
		PL+BSC	191	-0,50 (0,07)			
	MUSCA	MEP+BSC	274	-0,8 (0,1)	-0,4 (-0,6; -0,2)	<0,0001	
		PL+BSC	277	-0,4 (0,1)			
	SIRIUS	MEP+BSC	69	bd	-0,52 (-0,87; -0,17)	0,004	
		PL+BSC	66	bd			
Wynik metaanalizy	Inverse variance fixed effects model WMD= -0,43(-0,56; -0,31) p<0,001						
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=0,35(df=2) p=0,841 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%						
Parametr	Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p	
Jakość życia wg AQLQ	SIROCCO	BEN+BSC	252	1,56 (bd)	0,30 (0,10; 0,50)	0,003	
		PL+BSC	254	1,26 (bd)			
	CALIMA	BEN+BSC	230	1,31 (bd)	0,24 (0,04; 0,45)	0,022	
		PL+BSC	240	1,56 (bd)			
	ZONDA	BEN+BSC	73	1,08 (bd)	0,45 (0,14; 0,76)	0,004	
		PL+BSC	75	0,63 (bd)			
Wynik metaanalizy	Inverse variance fixed effects model WMD=0,30(0,17; 0,43) p<0,001						
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=1,23(df=2) p=0,541 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%						

Parametr	Analiza wrażliwości I (podział badań)						
	Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p	
	<i>SIROCCO</i>	BEN+BSC	252	-	0,30 (0,10; 0,50)	<b>0,003</b>	
		PL+BSC	254	-			
	<i>CALIMA</i>	BEN+BSC	230	-	0,24 (0,04; 0,45)	<b>0,022</b>	
		PL+BSC	240	-			
	Wynik metaanalizy	Inverse variance fixed effects model WMD=0,27(0,13; 0,41) <b>p&lt;0,001</b>					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=0,17(df=1) p=0,681 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%						
Parametr	Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p	
Jakość życia wg SGRQ	<i>MENSA</i>	MEP+BSC	194	-16,0 (1,1)	-7,0 (-10,2; -3,8)	<b>&lt;0,001</b>	
		PL+BSC	191	-9,0 (1,2)			
	<i>MUSCA</i>	MEP+BSC	274	-15,6 (1,0)	-7,7 (-10,5; -4,9)	<b>&lt;0,0001</b>	
		PL+BSC	277	-7,9 (1,0)			
	<i>SIRIUS</i>	MEP+BSC	69	bd	-5,8 (-10,6; -1,0)	<b>0,02</b>	
		PL+BSC	66	bd			
	Wynik metaanalizy	Inverse variance fixed effects model WMD= -7,14(-9,07; -5,21) <b>p&lt;0,001</b>					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=0,46(df=2) p=0,794 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%						
Parametr	Badanie	Interwencja	N	Mediana (zakres)	MD (95% CI)	p	
Zmniejszenie dawki doustnych GKS, % redukcja względem baseline	<i>ZONDA</i>	BEN+BSC	73	75 (-50; 100)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<b>&lt;0,001</b>	
		PL+BSC	75	25 (-150; 100)			
	<i>SIRIUS</i>	MEP+BSC	69	50 (20; 75)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<b>0,007</b>	
		PL+BSC	69	0 (-20; 33,3)			
Parametr	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p
Zmniejszenie dawki doustnych GKS ≥ 90%	<i>ZONDA</i>	BEN+BSC	73	27 (37)	4,30 (1,85; 10,00)	5 (3; 9)	<b>&lt;0,001</b>
		PL+BSC	75	9 (12)			
Zmniejszenie dawki doustnych GKS ≥ 75%		BEN+BSC	73	37 (51)	4,11 (1,98; 8,52)	4 (3; 7)	<b>&lt;0,001</b>
		PL+BSC	75	15 (20)			
Zmniejszenie dawki doustnych GKS ≥ 25%		BEN+BSC	73	57 (78)	3,47 (1,70; 7,10)	4 (3; 8)	<b>&lt;0,001</b>
		PL+BSC	75	38 (51)			
Zmniejszenie dawki doustnych GKS > 0 %	BEN+BSC	73	58 (79)	3,38 (1,64; 7,00)	4 (3; 9)	<b>0,001</b>	
	PL+BSC	75	40 (53)				
Brak zwiększenia lub zmniejszenia dawki doustnych GKS	BEN+BSC	73	15 (21)	0,30 (0,14; 0,61)	4 (3; 9)	<b>0,001</b>	
	PL+BSC	75	35 (47)				
Zmniejszenie dawki doustnych GKS 90-100%	<i>SIRIUS</i>	MEP+BSC	69	16 (23)	2,54 (0,97; 6,66)	-	0,06
		PL+BSC	66	7 (11)			
Zmniejszenie dawki doustnych GKS 75 do <90%		MEP+BSC	69	12 (17)	2,57 (0,85; 7,75)	-	0,09
		PL+BSC	66	5 (8)			

Zmniejszenie dawki doustnych GKS 50 do <75%	MEP+BSC	69	9 (13)	0,84 (0,32; 2,22)	-	0,73
	PL+BSC	66	10 (15)			
Zmniejszenie dawki doustnych GKS > 0 % do <50%	MEP+BSC	69	7 (10)	0,95 (0,32; 2,88)	-	0,93
	PL+BSC	66	7 (11)			
Brak zmniejszenia dawki doustnych GKS, brak kontroli astmy lub wycofanie z leczenia	MEP+BSC	69	25 (36)	0,45 (0,22; 0,89)	6 (3; 30)	0,02
	PL+BSC	66	37 (56)			

\*LS mean change; bd – brak danych

Tabela 26. Wyniki dodatkowej oceny skuteczności dla BEN+BSC vs PL+BSC

Parametr	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	p	
Wystąpienie $\geq 1$ zaostrzenia astmy	CALIMA	BEN+BSC	239	95 (39,75)	0,64 (0,45; 0,91)	-10 (-46; -6)	0,014	
		PL+BSC	248	126 (50,81)				
	ZONDA	BEN+BSC	73	17 (23,29)	0,28 (0,14; 0,57)	-4 (-8; -3)	<0,001	
		PL+BSC	75	39 (52,00)				
	Wynik metaanalizy	DerSimonian-Laird random effects model OR=0,45 (0,20; 1,00) <b>p=0,049</b>						
	Ocena heterogeniczności	Cochran Q=4,15(df=1) p=0,042 I <sup>2</sup> (inconsistency)=75,89%						
<b>Analiza heterogeniczności I (podział badań) i Analiza wrażliwości II (heterogeniczność statystyczna) – patrz wyniki dla CALIMA (po wykluczeniu ZONDA)</b>								
Parametr	Badanie	Interwencja	N	HR (95% CI)		p		
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy wymagającego wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji	ZONDA	BEN+BSC	73	0,12 (0,01; 0,63)		0,042		
		PL+BSC	75					
Parametr	Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p		
Objawy astmy wg Total Asthma Symptom Score	SIROCCO	BEN+BSC	267	-1,30 (bd)	-0,25 (-0,45; -0,06)	0,012		
		PL+BSC	267	-1,04 (bd)				
	CALIMA	BEN+BSC	237	-1,40 (bd)	-0,23 (-0,43; -0,04)	0,021		
		PL+BSC	247	-1,16 (bd)				
	ZONDA	BEN+BSC	73	-0,53 (bd) <sup>^^</sup>	-0,18 (-0,51; 0,16)	0,292		
		PL+BSC	74	-0,71 (bd) <sup>^^</sup>				
	Wynik metaanalizy	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,23(-0,36; -0,10) <b>p&lt;0,001</b>						
	Ocena heterogeniczności	Cochran Q=0,13(df=2) p=0,939 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%						
	<b>Analiza wrażliwości I (podział badań)</b>							
	Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p		
SIROCCO	BEN+BSC	267	-	-0,25 (-0,45; -0,06)	0,012			
	PL+BSC	267	-					
CALIMA	BEN+BSC	237	-	-0,23 (-0,43; -0,04)	0,021			
	PL+BSC	247	-					

Parametr	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	p	
	<b>Wynik metaanalizy</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,24(-0,38; -0,10) <b>p&lt;0,001</b>						
	<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=0,02(df=1) p=0,887 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%						
Parametr	Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p		
Liczba eozynofiliów we krwi	<b>SIROCCO</b>	<b>BEN+BSC</b>	267	-1,30 (bd)	-99,60 (-113,60; -85,60)	<b>&lt;0,001</b>		
		<b>PL+BSC</b>	267	-1,04 (bd)				
	<b>CALIMA</b>	<b>BEN+BSC</b>	237	-1,40 (bd)	-106,80 (-149,70; -63,90)	<b>&lt;0,001</b>		
		<b>PL+BSC</b>	247	-1,16 (bd)				
	<b>ZONDA</b>	<b>BEN+BSC</b>	73	-0,53 (bd) <sup>^^</sup>	-159,00 (-218,00; -101,00)	<b>&lt;0,001</b>		
		<b>PL+BSC</b>	75	-0,71 (bd) <sup>^^</sup>				
	<b>Wynik metaanalizy</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=-103,18(-116,16; -90,20) <b>p&lt;0,001</b>						
	<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=3,78(df=2) p=0,151 I <sup>2</sup> (inconsistency)=47,04%						
	<b>Analiza wrażliwości I (podział badań)</b>							
	Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p		
	<b>SIROCCO</b>	<b>BEN+BSC</b>	267	-	-99,60 (-113,60; -85,60)	<b>&lt;0,001</b>		
		<b>PL+BSC</b>	267	-				
	<b>CALIMA</b>	<b>BEN+BSC</b>	237	-	-106,80 (-149,70; -63,90)	<b>&lt;0,001</b>		
		<b>PL+BSC</b>	247	-				
<b>Wynik metaanalizy</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=-100,29(-113,60; -86,98) <b>p&lt;0,001</b>							
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=0,10(df=1) p=0,754 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%							
Parametr	Badanie	Interwencja	N	Mediana (zakres)	MD (95% CI)	p		
<b>Mediana dawki doustnych GKS, mg/dzień</b>	<b>ZONDA</b>	<b>BEN+BSC</b>	73	5 (0; 30)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<b>&lt;0,001</b>		
		<b>PL+BSC</b>	75	10 (0; 40)				

\*LS mean change; bd – brak danych; \*\*% zmiana; ^ mediana (zakres); ^^wyniki cząstkowe przedstawiono także na wykresie. Odczytywanie wartości z wykresu obarczone jest dużym ryzykiem błędu

Dodanie benralizumabu do standardowej terapii przeciwastmacyjnej w sposób statystycznie istotny (podobnie jak dodanie mepolizumabu) prowadzi do zmniejszenia dawki doustnych glikokortykosteroidów w trakcie trwania leczenia (% zmiana względem wartości wyjściowych – potwierdzona w przypadku BEN także w postaci wyników punktów końcowych typu: mediana dawki doustnych GKS, mg/dzień, zmniejszenie dawki doustnych GKS  $\geq 90\%$ ,  $\geq 75\%$  itd.; brak takiej spójności wyników dla mepolizumabu) u pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową.

Ponadto wykazano statystycznie znamienne pozytywne wpływy podawania BEN, jako leczenia uzupełniającego we wnioskowanej populacji pacjentów, na ocenę następujących parametrów: wystąpienie  $\geq 1$  zaostrzenia astmy, czas do pierwszego zaostrzenia astmy wymagającego wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji (nie raportowano takich punktów końcowych w badaniach dla MEP+BSC), objawy astmy wg Total Asthma Symptom Score oraz liczba eozynofiliów we krwi.

Stosowanie zarówno benralizumabu jak i mepolizumabu dodanych do standardowej terapii przeciwastmacyjnej w ocenianej populacji pacjentów skutkuje statystycznie istotną poprawą w zakresie: kontroli objawów wg ACQ-6 Score (w przypadku badań dla BEN) i ACQ-5 Score (w przypadku prób klinicznych dla MEP) oraz jakości życia wg AQLQ (BEN) i SGRQ (MEP).

Bezpieczeństwo terapii

Nie odnaleziono długoterminowych badań obserwacyjnych, innych prób klinicznych oceniających profil bezpieczeństwa benralizumabu na dużej populacji pacjentów w długim horozoncie czasowym oraz żadnych innych opublikowanych pełnotekstowych doniesień naukowych, które nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu.

Wnioskodawca uwzględnił natomiast wyniki dla punktów końcowych zaczerpnięte z badań dla BEN+BSC vs PL+BSC (SIROCCO, CALIMA, ZONDA), które nie zostały wykorzystane w analizie pośredniej, tj.:

- Ciężkie zdarzenia niepożądane: niezwiązane z zaostrzeniem astmy (ZONDA) – nie analizowano w badaniach dla MEP+BSC;
- Zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością (SIROCCO, CALIMA, ZONDA) – nie analizowano w badaniach dla MEP+BSC;
- Część poszczególnych zdarzeń niepożądanych (o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup), tj. zapalenie gardła (SIROCCO), alergiczny nieżyt nosa, nadciśnienie (CALIMA) oraz nieżyt nosa, duszność i grzybica jamy ustnej (ZONDA).

Tabela 27. Wyniki dodatkowej ocena skuteczności benralizumabu+BSC

Parametr	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p	
Ciężkie zdarzenia niepożądane: niezwiązane z zaostrzeniem astmy	ZONDA	BEN+BSC	73	6 (8)	0,52 (0,18; 1,49)	-	0,23	
		PL+BSC	75	11 (15)				
Parametr	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p	
Zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością	SIROCCO	BEN+BSC	394	11 (2,79)	1,03 (0,44; 2,41)	-	0,94	
		PL+BSC	407	11 (2,70)				
	CALIMA	BEN+BSC	428	13 (3,04)	0,78 (0,37; 1,63)	-	0,51	
		PL+BSC	440	17 (3,86)				
	ZONDA	BEN+BSC	73	2 (2,74)	2,08 (0,18; 23,50)	-	0,55	
		PL+BSC	75	1 (1,33)				
	Wynik metaanalizy	Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,92 (0,54; 1,58) p=0,77						
Ocena heterogenicz.	Cochran Q=0,71(df=2) p=0,702 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%							
Parametr	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p	
Zdarzenia niepożądane o częstości $\geq 5\%$ w jednej z grup	Zapalenie gardła	SIROCCO	BEN+BSC	394	23 (6)	1,74 (0,88; 3,43)	-	0,11
			PL+BSC	407	14 (3)			
	Alergiczny nieżyt nosa	CALIMA	BEN+BSC	428	16 (4)	0,70 (0,37; 1,35)	-	0,29
			PL+BSC	440	23 (5)			
	Nadciśnienie	CALIMA	BEN+BSC	428	18 (4)	0,88 (0,46; 1,67)	-	0,69
			PL+BSC	440	21 (5)			
	Nieżyt nosa	ZONDA	BEN+BSC	73	6 (8)	3,27 (0,64; 16,76)	-	0,16
			PL+BSC	75	2 (3)			
	Duszność	ZONDA	BEN+BSC	73	1 (1)	0,25 (0,03; 2,26)	-	0,22
			PL+BSC	75	4 (5)			
	Grzybica jamy ustnej	ZONDA	BEN+BSC	73	0 (0)	Peto 0,13 (0,02; 0,97)	19 (NA; NA)	<b>0,046</b>
			PL+BSC	75	4 (5)			

W przypadku punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w analizie pośredniej brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy zastosowaniem benralizumabu, jako terapii *add-on* do standardowego leczenia-BSC. W punkcie końcowym oceniającym wystąpienie grzybicy jamy ustnej uzyskano statystycznie istotną różnicę na korzyść BEN+BSC.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Charakterystykę Produktu Leczniczego

Informacje na temat bezpieczeństwa benralizumabu zawarte w ChPL Fasenra przedstawiono w tabeli poniżej. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia był: ból głowy (8%) i zapalenie gardła (3%).

**Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Fasenra w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła <sup>A</sup>		+			
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości <sup>B</sup>		+			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		+			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka		+			
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (na przykład ból, zaczerwienienie, swędzenie, opuchnięcie wokół miejsca wstrzyknięcia leku)		+			

<sup>A</sup> Zapalenie gardła zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „zapalenie gardła”, „bakteryjne zapalenie gardła”, „wirusowe zapalenie gardła”, „ paciorkowcowe zapalenie gardła”.

<sup>B</sup> Reakcje nadwrażliwości zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „pokrzywka”, „pokrzywka grudkowa” i „wysypka”. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie benralizumabu.

##### European Medicines Agency (EMA)

Na stronie EMA nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie benralizumabu.

##### Food and Drug Administration, FDA

Na stronie FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie benralizumabu.

### 4.3. Komentarz Agencji

Odnaleziono 3 prospektywne badania z randomizacją, porównujące efektywność kliniczną benralizumabu z grupą kontrolną, stosującą standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC), tj. próby kliniczne SIROCCO (Bleecker 2016), CALIMA (FitzGerald 2016) i ZONDA (Nair 2017).

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio (brak badań head to head) oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania benralizumabu względem wybranego komparatora w analizowanej populacji pacjentów.

Analizę efektywności klinicznej benralizumabu przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie interwencji ocenianej (benralizumab) z mepolizumabem przez wspólną grupę referencyjną, czyli standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC) na podstawie danych z badań: SIROCCO, CALIMA i ZONDA (BEN+BSC vs PL+BSC) oraz SIRIUS, MENSA i MUSCA (MEP+BSC vs PL+BSC). Wyniki porównania pośredniego z komparatorem należy traktować z ostrożnością – porównanie nie daje bezpośredniego obrazu stosunku efektu do ryzyka benralizumab względem komparatora.

Porównanie pośrednie BEN+BSC vs MEP+BSC wykazało brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie analizowanych punktów końcowych, tzn.: 1) zaostrzenia astmy;

2) zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji; 3) zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) - przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; 4) czas do pierwszego zaostrzenia astmy; 5) zmniejszenie dawki doustnych GKS  $\geq 50\%$ ; 6) zmniejszenie dawki doustnych GKS o 100%; 7) zastosowanie doustnych GKS w dawce  $\leq 5$  mg/dobę.

Stosowanie zarówno benralizumabu jak i mepolizumabu dodanych do standardowej terapii przeciwastmatycznej w ocenianej populacji pacjentów skutkuje statystycznie istotną poprawą w zakresie: kontroli objawów wg ACQ-6 Score (w przypadku badań dla BEN) i ACQ-5 Score (w przypadku prób klinicznych dla MEP) oraz jakości życia wg AQLQ (BEN) i SGRQ (MEP).

Analiza statystyczna dla efektów zdrowotnych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa, przeprowadzona na potrzeby porównania pośredniego BEN+BSC vs MEP+BSC, wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść interwencji alternatywnej, w przypadku parametrów w postaci: utraty pacjentów z badania ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia oraz bólu głowy (jako zdarzenia niepożądanego o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup).

Analiza pośrednia dla porównania BEN+BSC vs MEP+BSC wykazała ponadto, brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie punktów końcowych takich jak: zgony, utrata pacjentów z badania (z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofanie zgody, inne przyczyny), ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z leczeniem), zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji oraz zdarzenia niepożądane o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup (pogorszenie astmy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, grypa, ból stawów, ból pleców, kaszel). Wymienione zdarzenia, które odnotowano w badaniach dla ramienia BEN+BSC oraz MEP+BSC, występowały z częstością bardzo zbliżoną w obu porównywanych grupach.

Nie odnaleziono długoterminowych badań obserwacyjnych, innych prób klinicznych oceniających profil bezpieczeństwa benralizumabu na dużej populacji pacjentów w długim horyzoncie czasowym, jednakże należy wziąć pod uwagę to, iż benralizumabu jest lekiem nowym, został zarejestrowany 08.01.2018 r. przez EMA.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

„Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania benralizumabu (produkt leczniczy Fasentra® 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową w ramach wnioskowanego programu lekowego”.

#### Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji Fasentra (benralizumab) jest mepolizumab, refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. Zgodnie z projektowanym programem lekowym wskazanie refundacyjne interwencji i komparatora można uznać za podobne.

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną.

#### Technika analityczna

Dowody pochodzące z analizy klinicznej wskazują na zbliżoną skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa benralizumabu w porównaniu z mepolizumabem, w populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową (ICD-10 J45). Wykonano analizę minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-konsekwencji porównywanych technologii.

#### Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy wynoszący 2 lata.

#### Model

Wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Wnioskodawca analizował wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne, tj. koszty substancji, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym Wnioskodawcy:

- jako technologię opcjonalną względem benralizumabu (produkt leczniczy Fasentra) wybrano mepolizumab (produkt leczniczy Nucala);
- w kalkulacjach uwzględniono długość cyklu równą 4 tygodnie (28 dni). Długość cyklu uwarunkowana jest m.in. dawkowaniem mepolizumabu (podawanie raz na 4 tygodnie) oraz benralizumabu (pierwsze trzy podania co 4 tygodnie, kolejne co 8 tygodni). Ze względu na długość cyklu równą 4 tygodnie, w modelu przyjęto, że rok ma 52 tygodnie (13 cykli);
- w analizie podstawowej przyjęto dwuletni horyzont czasowy (104 tygodnie), w ramach analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy równy 1 rok (52 tygodnie);
- w modelu uwzględniono dyskontynuację leczenia dla obu porównywanych interwencji w oparciu o liczbę pacjentów, którzy zakończyli leczenie w programie lekowym „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem” po dwóch latach od wprowadzenia programu (przyjęto jednakowe wartości dla obu ramion). Informacje pozyskano z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej, publikowanych na stronach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dane te najlepiej odzwierciedlają polską praktykę kliniczną (omalizumab, podobnie jak benralizumab i mepolizumab, stosowany jest w niekontrolowanej ciężkiej astmie). W analizie wrażliwości wykorzystano dane z randomizowanych prób klinicznych (punkt końcowy: utrata pacjentów z badania ogółem);

- w oszacowaniach uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych; przyjęto dawkowanie zgodne z charakterystykami rozważanych produktów leczniczych oraz z zapisami programów lekowych;
- w analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, w ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- mając na uwadze, że podanie substancji czynnych ma miejsce w pierwszym dniu cyklu modelu, w analizie podstawowej nie uwzględniono korekty połowy cyklu. Przeprowadzono wariant analizy wrażliwości, w którym wprowadzono taką korektę;
- uwzględniając wymogi art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji oraz Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań przeprowadzono dodatkowe oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych technologii medycznych.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

##### Charakterystyka pacjentów

W niniejszej analizie uwzględniono populację pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia benralizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego:

- pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie  $\geq 350$  komórek/ $\mu\text{l}$  na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie;
- konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów ( $>1000$  mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora  $\beta$ -2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny, długo działający bloker receptora muskarynowego);
- dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym;
- natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1  $<80\%$  wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej;
- objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ  $>1,5$  pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ  $<5,0$  punktów), mimo stosowanego leczenia;
- wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii;
- deklaracja pacjenta dot. niepalenia tytoniu;
- wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;
- wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.

##### Dawkowanie ocenianych technologii medycznych

Zgodnie z ChPL dla leku Fasentra dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni.

Zgodnie z ChPL dla leku Nucala dawka mepolizumabu wynosi 100 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.

##### Wyniki analizy efektywność klinicznej porównywanych interwencji

W wyniku porównania pośredniego benralizumab vs mepolizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, opartego o dane z badań SIROCCO, CALIMA i ZONDA (ramię benralizumabu) oraz MENSA, MUSCA i SIRIUS (ramię mepolizumabu) stwierdzono podobną skuteczność obu leków. Analizowane interwencje wykazały podobny wpływ (brak statystycznie istotnych różnic) na następujące punkty końcowe: zaostrzenia astmy; zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji; zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) – przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela;

czas do pierwszego zaostrzenia astmy; zmniejszenie dawki doustnych GKS  $\geq 50\%$ ; zmniejszenie dawki doustnych GKS o 100%; zastosowanie doustnych GKS w dawce  $\leq 5$  mg/dobę.

Według Wnioskodawcy bezpieczeństwo obu terapii było zbliżone, mimo iż uzyskano istotnie statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść mepolizumabu, w zakresie parametrów oceny bezpieczeństwa takich jak utrata pacjentów z badania ogółem, czy zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia.

Jednocześnie dla porównania benralizumab vs mepolizumab wykazano brak różnic w zakresie częstości występowania następujących parametrów: zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem czy utrata pacjentów z badania z powodu AEs związanych z leczeniem. W związku z powyższym Wnioskodawca uznał, iż leczenie benralizumabem cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z terapią mepolizumabem.

### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych (benralizumab, mepolizumab);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. i Zarządzeń Prezesa NFZ.

### Koszty leków

Fasenra (benralizumab)

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Fasenra (benralizumab) (30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w ramach uzgodnionego programu lekowego z ceną zbytu netto na poziomie [redacted] za opakowanie jednostkowe zawierające jedną ampułko-strzykawkę, 30 mg/1 ml.

Tabela 29. Wnioskowana cena Fasenra (benralizumab)

Opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt 1 mg dla NFZ [PLN]
Bez RSS					
Fasenra® 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 30. Wnioskowana cena Fasenra (benralizumab) z uwzględnieniem proponowanego RSS

Opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt 1 mg dla NFZ [PLN]
Bez RSS					
Fasenra® 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Nucala (mepolizumab)

Koszty mepolizumabu (produkt leczniczy Nucala 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) dostępnego w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (grupa limitowa 1167.0, Mepolizumab) zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. W ramach analizy wrażliwości testowano redukcję kosztu jednostkowego mepolizumabu.

Tabela 31. Koszty jednostkowe produktu leczniczego Nucala (mepolizumab)

Produkt leczniczy	Liczba jednostek (mg) w opak.	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Koszt NFZ/mg [PLN]
Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	100	4 945,75	4 945,75	bezpłatny	49,46

Pozostałe kategorie kosztowe zestawiono w tabeli „Zestawienie parametrów wejściowych do modelu”.

### Użyteczności stanów zdrowia

Do oszacowanie efektu zdrowotnego populacji docelowej leczonej benralizumabem lub mepolizumabem wykorzystano wartości użyteczności przedstawione w badaniu Lloyd 2007 (włączonego do przeglądu systematycznego Einarson 2015 – przedstawionego w analizie ekonomicznej oceniającej opłacalność leczenia mepolizumabem ciężkiej astmy eozynofilowej - Zlecenie 192/2016 w BIP AOTMiT). Użyteczności w badaniu Lloyd 2007 uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D zastosowanego u pacjentów ze zdiagnozowaną astmą umiarkowaną lub ciężką (stopień 4 lub 5 zgodnie z wytycznymi British Thoracic Society) leczonych wziewnymi kortykosteroidami w wysokich dawkach w skojarzeniu z LABA (β2-mimetyki wziewne długo działające), LTRA (leki modyfikujące receptory leukotrienowe) lub teofiliną (stopień 4) albo doustnymi kortykosteroidami w połączeniu z wziewnymi kortykosteroidami i LABA (stopień 5).

**Tabela 32. Wartości użyteczności przyjęte w modelu**

Stan zdrowotny	Wartość	Źródło
Brak zaostreżeń	0,89	Lloyd 2007
Zaostrzenie wymagające hospitalizacji	0,33	Lloyd 2007
Zaostrzenie wymagające podania doustnych kortykosteroidów	0,57	Lloyd 2007

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu Wnioskodawcy.

**Tabela 33. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu**

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości												
<b>Parametry kosztowe</b>															
<b>Koszty produktu leczniczego Fasenna</b>	Wariant bez RSS: Wariant z RSS:	Nie dotyczy	Uwzględnienie odmiennych poziomów kosztów jednostkowych w ramach wariantów z i bez RSS.												
<b>Koszty mepolizumabu</b>	49,46 PLN/mg substancji	Nie dotyczy	Na podstawie danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia.												
<b>Koszty podania leków w ramach programu lekowego</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nazwa świadczenia</th> <th>Wartość punktowa [pkt.]</th> <th>Koszt [PLN]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hospitalizacja związana z wykonaniem programu</td> <td>486,72</td> <td>486,72</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</td> <td>486,72</td> <td>486,72</td> </tr> <tr> <td>Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</td> <td>108,16</td> <td>108,16</td> </tr> </tbody> </table>	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt.]	Koszt [PLN]	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	Nie dotyczy	Na podstawie Zarządzenia nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe, Załącznik nr 1 („Katalog świadczeń i zakresów”) oraz Uchwały nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r., Załącznik IV.3.2 („Leczenie szpitalne – programy lekowe”).
	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt.]	Koszt [PLN]												
	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72												
	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72												
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Koszt [PLN]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Średni koszt podania leków w programie lekowym</td> <td>484,68</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Koszt [PLN]	Średni koszt podania leków w programie lekowym	484,68											
Parametr	Koszt [PLN]														
Średni koszt podania leków w programie lekowym	484,68														
<b>Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia</b>	984,80 PLN	Nie dotyczy	Na podstawie Zarządzenia Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe, Załącznik nr 2 („Katalog ryczałtów”).												

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości	
Koszty leczenia działań niepożądanych	Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem zdarzeń niepożądanych		Na podstawie Zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, Załącznik nr 1a („Katalog grup”).	
	<b>Nazwa grupy (kod produktu)</b>	<b>Wartość punktowa - hospitalizacja</b>		<b>Koszt [PLN]</b>
	Dychawica oskrzelowa >65 r.ż. (5.51.01.0004059)	3 461,00		3 461,00
	Dychawica oskrzelowa <66 r.ż. (5.51.01.0004060)	2 650,00		2 650,00
	<b>Parametr</b>	<b>Koszt [PLN]</b>		
	Koszt leczenia działań niepożądanych prowadzących do hospitalizacji	2 783,32		
	<b>Parametr</b>	<b>Koszt [PLN]</b>		
Koszt leczenia ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem	4,43			
Koszt leczenia ciężkich działań niepożądanych ogółem	302,95			
<b>Parametry kliniczne</b>				
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane	0,16%	10,88%	Na podstawie danych z badań klinicznych (wartość domyślna modelu – ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem; wartość w analizie wrażliwości – ciężkie działania niepożądane ogółem).	
Odsetek dyskontynuacji leczenia	9,38% dla interwencji i komparatora	10,42% dla interwencji; 5,47% dla komparatora	Wartość domyślna modelu w oparciu o dane z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej. Wartości w analizie wrażliwości na podstawie danych z badań klinicznych (parametr: utrata pacjentów z badania ogółem).	
<b>Pozostałe parametry</b>				
Perspektywa	NFZ	Nie dotyczy	Perspektywa determinowana jest przez Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań.	
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 0%, efekty 0%	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytocznymi HTA.	
Horyzont czasowy w modelu	2 lata	1 rok	Przyjęto, że zastosowany okres jest odpowiedni do odzwierciedlenia istotnych różnic w kosztach występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. W analizie wrażliwości rozważono roczny horyzont czasowy.	
Korekta połowy cyklu	Nie wprowadzono	Wprowadzono	Mając na uwadze, że podanie substancji czynnych ma miejsce w pierwszym dniu cyklu modelu, w analizie podstawowej nie uwzględniono korekty połowy cyklu. Przeprowadzono wariant analizy wrażliwości, w którym wprowadzono taką korektę.	

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli zestawiono koszty i konsekwencje zdrowotne (w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość – QALY) dla porównania benralizumab (Fasenra) vs mepolizumab.

**Tabela 34. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania benralizumab vs mepolizumab**

Parametr	Wariant z RSS			Wariant bez RSS		
	Interwencja	Komparator	Różnica	Interwencja	Komparator	Różnica
Koszt całkowity [PLN]	[REDACTED]	134 889	[REDACTED]	[REDACTED]	134 889	[REDACTED]
Koszt leku [PLN]	[REDACTED]	121 155	[REDACTED]	[REDACTED]	121 155	[REDACTED]
Koszt podania leku [PLN]	6 436	11 873	-5 437	6 436	11 873	-5 437
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia [PLN]	1 856	1 856	0	1 856	1 856	0
Koszt leczenia działań niepożądanych [PLN]	4	4	0	4	4	0
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	1,71	1,71	0	1,71	1,71	0
CUR [PLN/ QALY]	[REDACTED]	78 976	[REDACTED]	[REDACTED]	78 976	[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

**Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej**

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ	
	Interwencja (benralizumab)	Komparator (mepolizumab)
<b>Wariant z RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto leku Fasenra [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wariant bez RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto leku Fasenra [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch lat koszty stosowania produktu leczniczego Fasenra są:

[REDACTED]

[REDACTED]



Analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy, wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem benralizumabu jest strategią tańszą (w wariacie z RSS) lub droższą (w wariacie bez RSS) w porównaniu do mepolizumabu.

#### Dodatkowo analiza wrażliwości

Ponadto w ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca testował redukcję kosztu produktu leczniczego Nucala (mepolizumab). Wyniki przedstawiono dla wariantu analizy z RSS.

Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 37 Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości

Wariant analizy	Interwencja			Komparator			Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto leku Fasenna [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]		
<b>Wariant z RSS</b>								
Analiza podstawowa		1,71		134 889	1,71	78 976		
Koszt jednostkowy mepolizumabu - rabat 5%		1,71		128 831	1,71	75,430		
Koszt jednostkowy mepolizumabu - rabat 15%		1,71		116 715	1,71	68,336		

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Fasenna (benralizumab) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących benralizumab do mepolizumabu oraz przedstawione w analizie klinicznej porównanie pośrednie niewykazujące przewagi benralizumabu nad komparatorem, Wnioskodawca wybrał, jako technikę analityczną analizę minimalizacji kosztów. Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędą skuteczność i bezpieczeństwo benralizumabu oraz mepolizumabu, istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA. Ograniczenia porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 4.1.6. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”. Ponadto patrz ograniczenia przedstawione w rozdziale 5.3.1 i 5.3.2 AWA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Nie odnaleziono dowodów pochodzących z randomizowanych badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa benralizumabu w porównaniu z komparatorem. W AKL Wnioskodawcy przedstawiono wyniki trzech randomizowanych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w leczeniu dorosłych



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową w porównaniu z placebo (SIROCCO, CALIMA i ZONDA). Ponadto Wnioskodawca przedstawił również trzy randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatora (mepolizumabu) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową w porównaniu z placebo. W ramach analizy klinicznej Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego, w którym nie wykazano przewagi benralizumabu nad mepolizumabem. Ograniczenia porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 4.1.6. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”. Ponadto patrz ograniczenia przedstawione w rozdziale 5.3.1 i 5.3.2 AWA.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy równy 2 lata ze względu na zapisy uzgodnionego programu lekowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie. W celu oszacowania ilorazu kosztów i efektów wykorzystano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Lloyd 2007. W oszacowaniach Wnioskodawcy wykorzystano tę samą wartość użyteczności stanów zdrowia dla porównywanych terapii. Tym samym nie jest to parametr różnicujący i nie wpływa na wnioskowanie z analizy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### **Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:**

- W modelu nie uwzględniono zgonów z powodu ciężkiej astmy, jednak parametr dyskontynuacja leczenia, obejmuje wycofanie pacjentów z leczenia z wszystkich możliwych przyczyn, w tym zgonu.
- Ze względu na różny horyzont czasowy badań włączonych do Analizy efektywności klinicznej oraz brak innych wiarygodnych źródeł, w analizie przyjęto, że ciężkie działania niepożądane mają miejsce w pierwszym cyklu leczenia benralizumabem oraz mepolizumabem i związane są z kosztem ponoszonym jednorazowo.

### **5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy**

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest porównanie kosztów zastosowania benralizumabu w stosunku do mepolizumabu w terapii dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową.

#### **Ocena wyboru techniki analitycznej**

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej, która wykazała, iż „oceniającą technologię medyczną cechuje zbliżona skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa co interwencję alternatywną”.

Zgodnie z aktualnymi Wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić:

- „W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie” oraz
- „jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”.

Wnioskodawca w ramach analizy efektywności klinicznej przedstawił wyniki porównania pośredniego między benralizumabem i mepolizumabem. Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania benralizumabu względem mepolizumabu.

Wyniki porównania pośredniego charakteryzują się niepewnością ze względu na: heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (różnice dot. populacji i czasu dokonywania pomiarów punktów końcowych) oraz brak formalnego testowania równoważności benralizumabu z mepolizumabem.

Dodatkowo, w ramach porównania pośredniego uzyskano znamienne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść mepolizumabu, w zakresie następujących parametrów oceny bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania ogółem; zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia oraz zdarzenia niepożądane o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup – ból głowy.

Ograniczenia porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 4.1.6. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędą skuteczność i bezpieczeństwo benralizumabu oraz mepolizumabu, istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.

#### Wybór komparatorów

Wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparator wybrano mepolizumab, finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. Uzasadnienie wyboru komparatora znajduje się w rozdziale 3.6.

#### Horyzont czasowy

Przyjęty horyzont jest dostosowany do czasu leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego. Program lekowy zakłada leczenie dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową do 24 mies. (2 lata) z możliwością ponownego włączenia pacjenta do programu. Przyjęty horyzont czasowy, w kontekście przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów, jest właściwy.

#### Struktura modelu

Wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Wnioskodawca analizował wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne, tj. koszty substancji, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

#### Wartości użyteczności

Przeгляд systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie. W celu oszacowania ilorazu kosztów i efektów wykorzystano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Lloyd 2007.

W oszacowaniach Wnioskodawcy wykorzystano tą samą wartość użyteczności stanów zdrowia dla porównywanych terapii. Tym samym nie jest to parametr różnicujący i nie wpływa na wnioskowanie z analizy.

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

#### Skuteczność kliniczna

Brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z technologiami alternatywnymi, co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej.

W wyniku porównania pośredniego benralizumabu i mepolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, opartego o dane z badań SIROCCO, CALIMA i ZONDA (ramię benralizumabu) oraz MENSA, MUSCA i SIRIUS (ramię mepolizumabu), stwierdzono podobną skuteczność obu leków.

Analizowane interwencje wykazały podobny wpływ (brak statystycznie istotnych różnic) na następujące punkty końcowe: zaostrzenia astmy; zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji; zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) – przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; czas do pierwszego zaostrzenia astmy; zmniejszenie dawki doustnych GKS  $\geq 50\%$ ; zmniejszenie dawki doustnych GKS o 100%; zastosowanie doustnych GKS w dawce  $\leq 5$  mg/dobę.

Według Wnioskodawcy bezpieczeństwo obu terapii było zbliżone, mimo iż uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść mepolizumabu, w zakresie parametrów oceny bezpieczeństwa takich jak utrata pacjentów z badania ogółem, czy zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia.

Jednocześnie dla porównania benralizumab vs mepolizumab wykazano brak różnic w zakresie częstości występowania następujących parametrów: zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem czy utrata pacjentów z badania z powodu AEs związanych z leczeniem. W związku z powyższym Wnioskodawca uznał, iż leczenie benralizumabem cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z terapią mepolizumabem.

#### Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych (benralizumab, mepolizumab); koszty podania leków; koszty diagnostyki i monitorowania leczenia; koszty leczenia działań niepożądanych.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. i Zarządzeń Prezesa NFZ.

Koszt substancji mepolizumab zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: „Dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka.”

Wnioskodawca nie testował wariantu analizy, w którym wykorzystane zostaną dane kosztowe mepolizumabu oszacowane na podstawie komunikatów DGL NFZ.

W związku z powyższym w ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto cenę leku mepolizumab zgodnie z Komunikatem DGL z 23 sierpnia 2018 r. Komunikat DGL posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu mepolizumabu (cenę 1 mg wyznaczono w oparciu o średni koszt poniesiony na refundację mepolizumabu).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analizy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczającą. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych bazach danych. W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto cenę leku mepolizumab zgodnie z komunikatem DGL z 23 sierpnia 2018 r. Komunikat DGL posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu mepolizumabu (cenę 1 mg wyznaczono w oparciu o średni koszt poniesiony na refundację mepolizumabu). Według Komunikatu zrefundowano 91 opakowań leku Nucala (mepolizumab), natomiast wartość refundacji wyniosła 269 118,39 PLN.

Zgodnie z Komunikatem DGL z 23 sierpnia 2018 r. (obejmujący dane dot. refundacji leków od stycznia do maja 2018 r.) koszt 1 mg mepolizumabu wyniósł 29,57 PLN (koszt mepolizumabu zaimplementowany w analizie podstawowej Wnioskodawcy wyniósł 49,46 PLN za 1 mg, a więc był wyższy o 67,26% od ceny oszacowanej na podstawie Komunikatu DGL). Z tego względu uznano, iż zasadne będzie przeprowadzenie obliczeń własnych. Pozostałe założenia Wnioskodawcy pozostały bez zmian. Obliczenia wykonano w modelu ekonomicznym przekazanym przez Wnioskodawcę. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 39. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania benralizumab vs mepolizumab. Obliczenia własne Agencji**

Parametr	Wariant z RSS			Wariant bez RSS		
	Interwencja	Komparator	Różnica	Interwencja	Komparator	Różnica
Koszt całkowity [PLN]		86 171			86 171	
Koszt leku [PLN]		72 437			72 437	
Koszt podania leku [PLN]	6 436	11 873	-5 437	6 436	11 873	-5 437
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia [PLN]	1 856	1 856	0	1 856	1 856	0

Parametr	Wariant z RSS			Wariant bez RSS		
	Interwencja	Komparator	Różnica	Interwencja	Komparator	Różnica
Koszt leczenia działań niepożądanych [PLN]	4	4	0	4	4	0
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	1,71	1,71	0	1,71	1,71	0
CUR [PLN/ QALY]		50 452			50 452	

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

**Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej. Obliczenia własne Agencji**

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ	
	Interwencja (benralizumab)	Komparator (mepolizumab)
<b>Wariant z RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Progowa cena zbytu netto leku Fasentra [PLN]		
<b>Wariant bez RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Progowa cena zbytu netto leku Fasentra [PLN]		

Zgodnie z oszacowaniami AOTMiT z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch lat, koszty stosowania produktu leczniczego Fasentra są:

[Redacted text]

Przyjmując rzeczywisty koszt stosowania mepolizumabu (zgodnie z Komunikatem DGL z 23 sierpnia 2018 r.) progowa cena leku benralizumab (przy której koszty terapii benralizumabem zrównają się z kosztami leczenia mepolizumabem) [Redacted] w porównaniu do progowej ceny leku benralizumab obliczonej w ramach wariantu podstawowego analizy Wnioskodawcy zakładającego koszt stosowania mepolizumabu zgodnie z Obwieszczeniem MZ.

Ponadto progowa cena leku benralizumab (obliczona zgodnie z Komunikatem DGL z 23 sierpnia 2018 r.) w porównaniu do wnioskowanej ceny zbytu netto leku Fasentra [Redacted]

Jednocześnie należy mieć na uwadze ograniczenia Komunikatu DGL, przedstawione przez Wnioskodawcę, jako źródła rzeczywistego kosztu ponoszonego przez NFZ na refundację mepolizumabu:

„Produkt leczniczy Nucala (mepolizumab) uzyskał refundację od listopada 2017 roku, natomiast zgodnie z komunikatami DGL NFZ pierwsze refundowane opakowanie mepolizumabu zostało wydane w grudniu 2017 r. W momencie ukończenia raportu HTA dla produktu Fasentra® dostępne dane NFZ obejmowały okres pięciu miesięcy (12.2017-04.2018). Należy podkreślić, że jest to zbyt krótki okres czasu, aby na podstawie komunikatów DGL NFZ poprawnie wnioskować o rzeczywistym koszcie jednostkowym mepolizumabu, w sytuacji, gdy zapisy dotyczące instrumentów dzielenia ryzyka (RSS) mają charakter poufny. Dodatkowo, dane NFZ pozwalają jedynie na uzyskanie wyników prostej kalkulacji podzielenia łącznej kwoty refundacji przez liczbę zrefundowanych opakowań leku szczególnie biorąc pod uwagę, że dostępne dane dotyczą jedynie pierwszych 5 miesięcy refundacji. Przykładowo, RSS może zawierać zapisy, zgodnie z którymi rozliczenie z płatnikiem publicznym ma miejsce na koniec roku (payback), lub początkowe opakowania leku (w sytuacji rozpoczęcia terapii

przez pacjenta) objęte są dodatkowym rabatem bądź dostarczane są za darmo. Dodatkowo, wnioskowanie utrudnia relatywnie niewielka początkowa sprzedaż mepolizumabu (w okresie 12.2017-04.2018 zrefundowanych zostało łącznie jedynie 59 opakowań).”

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Fasentra (benralizumab), w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej (ICD-10 J 45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 45)”. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz dodatkowo analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparator wybrano mepolizumab. Mepolizumab, jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej benralizumab byłby technologią stosowaną w tej samej linii leczenia.

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów, jako technikę analityczną uzasadniając wybór wynikami badań przedstawionymi w analizie klinicznej, wskazującymi na równoważność benralizumabu w porównaniu z mepolizumabem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Jednakże w ocenie analityków należy mieć na uwadze ograniczenia dot. analizy klinicznej – patrz rozdział 4.1.4 „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio ocenianych technologii medycznych: koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych (benralizumab, mepolizumab), koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy z NFZ w horyzoncie dwóch lat koszty stosowania produktu leczniczego Fasentra są:

### Poniżej zestawiono wybrane ograniczenia analizy ekonomicznej Wnioskodawcy:

Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo benralizumabu oraz mepolizumabu, istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.

Wyniki porównania pośredniego charakteryzują się niepewnością ze względu na: heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (różnice dot. populacji i czasu dokonywania pomiarów punktów końcowych) oraz brak formalnego testowania równoważności benralizumabu z mepolizumabem.

Według Wnioskodawcy bezpieczeństwo obu terapii było zbliżone, mimo iż uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść mepolizumabu, w zakresie parametrów oceny bezpieczeństwa takich jak utrata pacjentów z badania ogółem, czy zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia.

Wnioskodawca nie testował wariantu analizy, w którym wykorzystane zostaną dane kosztowe mepolizumabu oszacowane na podstawie Komunikatu DGL NFZ. W związku z powyższym w ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto cenę leku mepolizumab zgodnie z Komunikatem DGL z 23 sierpnia 2018 r. Komunikat DGL posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu mepolizumabu (cenę 1 mg wyznaczono w oparciu o średni koszt poniesiony na refundację mepolizumabu).

Zgodnie z oszacowaniami AOTMiT z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch lat, koszty stosowania produktu leczniczego Fasentra są:

Progowa cena leku benralizumab (obliczona zgodnie z Komunikatem DGL z 23 sierpnia 2018 r.) w porównaniu do wnioskowanej ceny zbytu netto leku Fasentra

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji benralizumabu (Fasenra® 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową.”

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Mając na uwadze wnioskowany sposób finansowania leku (w ramach programu lekowego), świadczeniobiorca nie uczestniczy w uwzględnionych kosztach, tym samym perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (lata 2019-2022).

##### Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący”, zakładający brak refundacji benralizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, tzn. przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna;
- scenariusz „nowy”, w którym benralizumab zostanie objęty refundacją w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową i będzie stosowany w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W scenariuszu istniejącym, ze względu na brak refundacji z środków płatnika publicznego produktu Fasentra, w ramach programu lekowego 100% chorych rozpoczynających leczenie otrzyma terapię mepolizumabem, we wszystkich latach horyzontu czasowego analizy.

**Tabela 41. Udziały w rynku w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku: scenariusz istniejący**

Rok	benralizumab	mepolizumab
1 rok	0%	100%
2 rok	0%	100%
3 rok	0%	100%
4 rok	0%	100%

W scenariuszu nowym finansowanie benralizumabu wpłynie na udziały w rynku obecnie stosowanego mepolizumabu (obie substancje posiadać będą takie same wskazania refundacyjne).

W kolejnych latach Wnioskodawca założył stopniowy wzrost odsetka chorych rozpoczynających terapię benralizumabem, co według Wnioskodawcy jest związane z odmiennym dawkowaniem obu rozpatrywanych substancji. W schemacie z udziałem produktu leczniczego Fasentra pacjent przyjmuje lek dwa razy rzadziej niż podczas leczenia produktem Nucala (co 8 tygodni dla ramienia benralizumabu vs co 4 tygodnie dla ramienia mepolizumabu, z wyjątkiem trzech pierwszych podań co 4 tygodnie). Według Wnioskodawcy należy spodziewać się, że pacjenci, po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i kontroli objawów astmy, preferować będą schemat wymagający rzadszych wizyt w ośrodku prowadzącym terapię.

W wariantcie podstawowym analizy przyjęto wzrost udziałów w rynku benralizumabu [ ] rocznie w populacji rozpoczynającej leczenie w programie lekowym. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z brakiem wzrostu udziałów produktu Fasenna ( [ ]) oraz scenariusz zakładający szybki przyrost odsetka rozpoczynających terapię benralizumabem – [ ]

**Tabela 42. Udziały w rynku w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku: scenariusz nowy**

Rok	Analiza podstawowa		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	benralizumab	mepolizumab	benralizumab	mepolizumab	benralizumab	mepolizumab
1 rok	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2 rok	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
3 rok	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
4 rok	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

### Warianty analizy

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Testowano warianty minimalny i maksymalny dla następujących obszarów:

- wielkość populacji docelowej,
- udziały w rynku benralizumabu w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego w kolejnych latach,
- odsetek pacjentów ponownie rozpoczynających terapię w ramach programu lekowego po zawieszeniu leczenia.

**Tabela 43. Kalkulacja populacji docelowej: warianty alternatywne**

Parametr	2018	
	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Odsetek pacjentów dorosłych z astmą	4,0%	5,4%
Liczba dorosłych chorych na astmę w Polsce	1 259 614	1 700 479
Odsetek pacjentów z astmą ciężką	2,4%	11,5%
Liczba chorych na ciężką astmę w Polsce	33 506	145 391
Liczba dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową w Polsce	13 737	59 610
Odsetek pacjentów z astmą niekontrolowaną i oporną na leczenie	5,0%	11,3%
Liczba dorosłych chorych na niekontrolowaną i oporną na leczenie ciężką astmę eozynofilową w Polsce	620	9 072

**Tabela 44. Odsetek pacjentów ponownie rozpoczynających leczenie po zawieszeniu terapii w programie lekowym**

Scenariusz	Wartość	Źródło
Wariant podstawowy	60,3%	Metaanaliza proporcji z badań Kupryś-Lipińska 2016 i Molimard 2014 [model efektów stałych]
Wariant minimalny	48,7%	Dolny koniec 95% przedziału ufności
Wariant maksymalny	71,5%	Górny koniec 95% przedziału ufności

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano, jako dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ -mimetykami, spełniających kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

W celu oszacowania liczby dorosłych chorych na astmę w Polsce wykorzystano:

- Prognozę ludności Głównego Urzędu Statystycznego, określającą wielkość populacji całkowitej w Polsce w latach 2018-2022,
- Mapę potrzeb zdrowotnych dla Polski, w której oszacowano chorobowość rejestrowaną astmy (na dzień 31.12.2014 r.),
- Opracowanie Głównego Urzędu Statystycznego Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r., w oparciu o które wyznaczono odsetek osób dorosłych w populacji z astmą.

Ponadto w celu oszacowania liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, Wnioskodawca wykorzystał liczne założenia i źródła przytoczone w opracowaniu własnym – szczegółowe informacje zawarto w rozdz. 1.3. i 1.4. Analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.

Ponieważ wskazanie refundacyjne dla benralizumabu jest identyczne jak dla refundowanego mepolizumabu, Wnioskodawca przyjął, że program lekowy dla ciężkiej astmy eozynofilowej został rozpoczęty w listopadzie 2017 i przez pierwszy rok jego działania pacjenci otrzymają wyłącznie leczenie mepolizumabem. Biorąc pod uwagę czas ukończenia bieżącej analizy oraz czas trwania procesu refundacyjnego Wnioskodawca założył, że benralizumab otrzyma refundację w drugim roku funkcjonowania programu (jest to równocześnie pierwszy rok refundacji w bieżącej analizie; umownie przyjęto, że będzie to początek 2019 roku). W scenariuszu istniejącym (bez finansowania produktu Fasentra ze środków płatnika publicznego) wzrost liczby leczonych w kolejnych latach analizy obejmuje wyłącznie chorych otrzymujących mepolizumab.

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji docelowej, z podziałem na otrzymywaną substancję czynną (benralizumab, mepolizumab), uwzględniając wszystkich pacjentów oraz chorych rozpoczynających leczenie w kolejnych latach.

**Tabela 45. Liczebność populacji docelowej, leczonej w programie lekowym dla ciężkiej astmy eozynofilowej. Scenariusz podstawowy**

Substancja czynna		Rok bieżący (2018)	Horyzont czasowy analizy wpływu na budżet (2019-2022)			
			I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący	benralizumab	■	■	■	■	■
	mepolizumab	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy	benralizumab	■	■	■	■	■
	mepolizumab	■	■	■	■	■

### Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych (benralizumab, mepolizumab);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. i Zarządzeń Prezesa NFZ.

Dane kosztowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy są tożsame z danymi kosztowymi przyjętymi w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 5.1.2. AWA „Dane wejściowe do modelu”.

W analizie przyjęto, że po upływie 24 miesięcy leczenia następuje zawieszenie terapii. Pacjentom w tym okresie nie są przyporządkowywane koszty substancji czynnych, ich podania, leczenia działań niepożądanych, a także ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym. Z kolei tempo włączania pacjentów z populacji docelowej do programu lekowego dla ciężkiej astmy eozynofilowej będzie analogiczne jak dla omalizumabu stosowanego w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej.



**Tabela 46. Wielkość redukcji kosztów związanej z dyskontynuacją leczenia oraz wznowieniem terapii: wariant z uwzględnieniem RSS**

Koszt [PLN]	Czas leczenia		Wznowienie terapii (średni czas zawieszenia: 9 mies.)		
	1 rok	2 rok	0,25 roku po wznowieniu	0,25 -1,25 rok po wznowieniu	1,25-2 rok po wznowieniu
Wielkość redukcji kosztów związanej z dyskontynuacją leczenia (założenie: średnio w połowie okresu)					
Benralizumab: substancja czynna					
Benralizumab: podanie leku					
Mepolizumab: substancja czynna					
Mepolizumab: podanie leku					

**Tabela 47. Wielkość redukcji kosztów związanej z dyskontynuacją leczenia oraz wznowienie terapii: wariant bez uwzględnienia RSS**

Koszt [PLN]	Czas leczenia		Wznowienie terapii (średni czas zawieszenia: 9 mies.)		
	1 rok	2 rok	0,25 roku po wznowieniu	0,25 -1,25 rok po wznowieniu	1,25-2 rok po wznowieniu
Wielkość redukcji kosztów związanej z dyskontynuacją leczenia (założenie: średnio w połowie okresu)					
Benralizumab: substancja czynna					
Benralizumab: podanie leku					
Mepolizumab: substancja czynna					
Mepolizumab: podanie leku					

### 6.1.3. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

**Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku</b> (liczba dorosłych chorych na niekontrolowaną i oporną na leczenie ciężką astmę eozynofilową w Polsce)	5 324	5 315	5 306	5 295
<b>Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana</b>	0	0	0	0
<b>Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym</b>				

**Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy: wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS**

Scenariusz / parametr	Koszty całkowite [PLN]			
	1 rok (2019)	2 rok (2020)	3 rok (2021)	4 rok (2022)
Scenariusz istniejący	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102 526 042
Scenariusz nowy				
Koszt inkrementalny				
Koszt refundacji benralizumabu (scenariusz nowy)				

W przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ)

**Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy: wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS**

Scenariusz / parametr	Koszty całkowite [PLN]			
	1 rok (2019)	2 rok (2020)	3 rok (2021)	4 rok (2022)
Scenariusz istniejący	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102 526 042
Scenariusz nowy				
Koszt inkrementalny				
Koszt refundacji benralizumabu (scenariusz nowy)				

W przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach uzgodnionego programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ)

## 6.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

**Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przyjął, iż liczba dorosłych chorych na niekontrolowaną i oporną na leczenie ciężką astmę eozynofilową stosujących wnioskowaną technologię będzie wynosić (min-max):  W celu oszacowania liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, Wnioskodawca wykorzystał liczne założenia i źródła przytoczone w opracowaniu własnym – szczegółowe informacje zawarto w rozdz. 1.3. i 1.4. analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy. Wg opinii Dr n. med. Andrzeja Dąbrowskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie alergologii liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi ok. 200-500 osób rocznie.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (lata 2019-2022). Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. i Zarządzeń Prezesa NFZ. Były one aktualne na dzień złożenia wniosku. Jednocześnie Wnioskodawca nie testował wariantu analizy, w którym wykorzystane zostaną dane kosztowe mepolizumabu oszacowane na podstawie aktualnych komunikatów DGL NFZ. Dodatkowo patrz rozdz. 6.3.1. AWA „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Ponadto według Wnioskodawcy należy spodziewać się, że pacjenci, po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i kontroli objawów astmy, preferować będą schemat wymagający rzadszych wizyt w ośrodku prowadzącym terapię, tj. z udziałem benralizumabu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto lek obecnie stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”, tj.: mepolizumab.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Agencja pismem z dnia 14.08.2018, OT.4331.26.2018.KD.10 wysłała prośbę do o NFZ dot. wskazania liczebności populacji wnioskowanej. Do dnia opublikowania AWA nie otrzymano odpowiedzi.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono refundację preparatu Fasentra (benralizumab) w leczeniu niekontrolowanej i odpornej na leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej, w ramach programu lekowego, w odrębnej grupie limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

### Ograniczenia wg Wnioskodawcy:

- „Oszacowanie wielkości populacji docelowej, tj. zgodnej z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym przeprowadzono w oparciu o dane epidemiologiczne, uwzględniając pięć podstawowych parametrów (odsetki pacjentów: dorosłych z astmą, z astmą ciężką, z astmą eozynofilową, z astmą niekontrolowaną oraz z astmą oporną na leczenie). Sytuacja taka może wywołać pewien poziom niepewności uzyskanych wyników, dlatego w ramach analizy wrażliwości przedstawiono warianty minimalny oraz maksymalny dla wielkości populacji docelowej.
- Biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność danych klinicznych odnoszących się do rzeczywistej praktyki klinicznej dla terapii benralizumabem, niektóre parametry w analizie wpływu na budżet (tempo włączenie do programu lekowego, odsetek pacjentów ponownie leczonych w programie po zawieszeniu terapii) przyjęto na podstawie danych dla omalizumabu, stosowanego w Polsce w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (badania kliniczne, dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej).
- W analizie przyjęto, że czas zawieszenia terapii po upływie 24 miesięcy leczenia w programie wynosi 9 miesięcy. Powrót do leczenia zgodnie z zapisami projektowanego programu może mieć miejsce pomiędzy 6 a 12 miesiącem od momentu zawieszenia, założono więc wartość średnią wyznaczoną w oparciu o podany przedział.
- Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że refundacja produktu Fasentra® związana jest z niewielkim wzrostem wydatków płatnika publicznego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność takiego wnioskowania. Wariantem, dla którego otrzymano największy wzrost kosztów w stosunku do analizy podstawowej jest scenariusz zakładający maksymalną wielkość grupy pacjentów kwalifikujących się do włączenia do programu lekowego

### 6.2.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ -mimetykami, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

#### Struktura i liczebność populacji

Wnioskodawca przyjął, iż liczba dorosłych chorych na niekontrolowaną i oporną na leczenie ciężką astmę eozynofilową stosujących wnioskowaną technologię będzie wynosić (min-max):

W celu oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, Wnioskodawca wykorzystał liczne założenia i źródła przytoczone w opracowaniu własnym – szczegółowe informacje zawarto w rozdz. 1.3. i 1.4. analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.

#### Koszty komparatorów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych (benralizumab, mepolizumab); koszty podania leków; koszty diagnostyki i monitorowania leczenia; koszty leczenia działań niepożądanych.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. i Zarządzeń Prezesa NFZ.

Koszt substancji mepolizumab zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: „Dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka.”

Wnioskodawca nie testował wariantu analizy, w którym wykorzystane zostaną dane kosztowe mepolizumabu oszacowane na podstawie aktualnych Komunikatów DGL NFZ.

W związku z powyższym w ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto cenę leku mepolizumab zgodnie z Komunikatem DGL z 23 sierpnia 2018 r. Komunikat DGL posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu mepolizumabu (cenę 1 mg wyznaczono w oparciu o średni koszt poniesiony na refundację mepolizumabu).

## 6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]				Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]				Koszt inkrementalny [PLN]			
	2019	2020	2021	2022	2019	2020	2021	2022	2019	2020	2021	2022
Analiza podstawowa	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102526042								
<b>Wielkość populacji docelowej</b>												
Wariant minimalny	6 275 771	8 664 419	10 125 120	11 930 708								
Wariant maksymalny	91 872 160	126840023	148223500	174655824								
<b>Udziały w rynku benralizumabu w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego</b>												
Wariant minimalny	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102526042								
Wariant maksymalny	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102526042								
<b>Odsetek pacjentów ponownie rozpoczynających terapię w ramach programu lekowego po zawieszeniu leczenia</b>												
Wariant minimalny	53 973 586	73 914 131	84 053 511	96 486 052								
Wariant maksymalny	53 973 586	75 075 247	89 971 881	108357756								

Wielkość populacji docelowej

Udziały w rynku benralizumabu w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego

Odsetek pacjentów ponownie rozpoczynających terapię w ramach programu lekowego po zawieszeniu leczenia

Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]				Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]				Koszt inkrementalny [PLN]			
	2019	2020	2021	2022	2019	2020	2021	2022	2019	2020	2021	2022
Analiza podstawowa	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102526042								
<b>Wielkość populacji docelowej</b>												
Wariant minimalny	6 275 771	8 664 419	10 125 120	11 930 708	6 753 760	9 025 376	10 693 656	12 624 377	4 77 989	360 957	568 535	693 670
Wariant maksymalny	91 872 160	126840023	148223500	174655824	98 869 533	132124144	156546392	184810584	6 997 374	5 284 122	8 322 892	10 154 760
<b>Udziały w rynku benralizumabu w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego</b>												
Wariant minimalny	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102526042	58 083 654	77 199 054	91 276 227	107388798	4 110 067	2 694 179	4 211 616	4 862 756
Wariant maksymalny	53 973 586	74 504 874	87 064 611	102526042	58 083 654	78 018 324	92 629 149	109574816	4 110 067	3 513 450	5 564 538	7 048 774
<b>Odsetek pacjentów ponownie rozpoczynających terapię w ramach programu lekowego po zawieszeniu leczenia</b>												
Wariant minimalny	53 973 586	73 914 131	84 053 511	96 486 052	58 083 654	77 017 946	88 647 633	101991008	4 110 067	3 103 814	4 594 122	5 504 956
Wariant maksymalny	53 973 586	75 075 247	89 971 881	108357756	58 083 654	78 179 061	95 143 776	114748786	4 110 067	3 103 814	5 171 895	6 391 029

Wielkość populacji docelowej

W przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o: sc. min.: 0,48 mln PLN i sc. max.: 6,9 mln w 2019 roku; sc. min.: 0,36 mln PLN i sc. max.: 5,3 mln PLN w 2020 roku sc. min.: 0,57 mln PLN i sc. max.: 8,3 mln PLN w 2021 roku oraz sc. min.: 0,67 mln PLN i sc. max.: 10,2 mln PLN w 2022 roku, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Udziały w rynku benralizumabu w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego

W przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o: sc. min.: 4,1 mln PLN i sc. max.: 4,1 mln w 2019 roku; sc. min.: 2,7 mln PLN i sc. max.: 3,5 mln PLN w 2020 roku sc. min.: 4,2 mln PLN i sc. max.: 5,6 mln PLN w 2021 roku oraz sc. min.: 4,9 mln PLN i sc. max.: 7,0 mln PLN w 2022 roku, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Odsetek pacjentów ponownie rozpoczynających terapię w ramach programu lekowego po zawieszeniu leczenia

W przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o: sc. min.: 4,1 mln PLN i sc. max.: 4,1 mln w 2019 roku; sc. min.: 3,1 mln PLN i sc. max.: 3,1 mln PLN w 2020 roku sc. min.: 4,6 mln PLN i sc. max.: 5,1 mln PLN w 2021 roku oraz sc. min.: 5,5 mln PLN i sc. max.: 6,4 mln PLN w 2022 roku, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

### 6.2.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto cenę leku mepolizumab zgodnie z Komunikatem DGL z 23 sierpnia 2018 r. Komunikat DGL posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu mepolizumabu (cenę 1 mg wyznaczono w oparciu o średni koszt poniesiony na refundację mepolizumabu). Według Komunikatu zrefundowano 91 opakowań leku Nucala (mepolizumab), natomiast wartość refundacji wyniosła 269 118,39 PLN.

Zgodnie z Komunikatem DGL z 23 sierpnia 2018 r. (obejmujący dane dot. refundacji leków od stycznia do maja 2018 r.) koszt 1 mg mepolizumabu wyniósł 29,57 PLN (koszt mepolizumabu zaimplementowany w analizie podstawowej Wnioskodawcy wyniósł 49,46 PLN za 1 mg, a więc był wyższy o 67,26% od ceny oszacowanej na podstawie Komunikatu DGL). Z tego względu uznano, iż zasadne będzie przeprowadzenie obliczeń własnych. Pozostałe założenia Wnioskodawcy pozostały bez zmian. Obliczenia wykonano w modelu przekazanym przez Wnioskodawcę. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Jednocześnie należy mieć na uwadze ograniczenia Komunikatu DGL, przedstawione przez Wnioskodawcę, jako źródła rzeczywistego kosztu ponoszonego przez NFZ na refundację mepolizumabu przedstawione w rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji”.

**Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT: wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS**

Scenariusz / parametr	Koszty całkowite [PLN]			
	1 rok (2019)	2 rok (2020)	3 rok (2021)	4 rok (2022)
Scenariusz istniejący	34 479 981	47 676 321	55 779 940	65 658 995
Scenariusz nowy				
Koszt inkrementalny				
Koszt refundacji benralizumabu (scenariusz nowy)				

W przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach uzgodnionego programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ)

**Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT: wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS**

Scenariusz / parametr	Koszty całkowite [PLN]			
	1 rok (2019)	2 rok (2020)	3 rok (2021)	4 rok (2022)
Scenariusz istniejący	34 479 981	47 676 321	55 779 940	65 658 995
Scenariusz nowy				
Koszt inkrementalny				
Koszt refundacji benralizumabu (scenariusz nowy)				

W przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach uzgodnionego programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ)

### 6.3. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ -mimetykami, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

W przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) [REDACTED]

W przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach uzgodnionego programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) [REDACTED]

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty komparatora oraz założenia odnośnie liczby pacjentów i podania leków.

Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące: kosztu mepolizumabu w świetle Komunikatu DGL za sierpień 2018 r. (patrz rozdział 6.3.3. „Obliczenia własne Agencji”), istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy mogą być niedoszacowane.

W ramach obliczeń własnych AOTMiT, w których uwzględniono dane kosztowe mepolizumabu na podstawie Komunikat DGL wykazano, że w przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach uzgodnionego programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) [REDACTED]

W ramach obliczeń własnych AOTMiT, w których uwzględniono dane kosztowe mepolizumabu na podstawie Komunikat DGL wykazano, że w przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach uzgodnionego programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) [REDACTED]



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach racjonalizacji wydatków Wnioskodawca zaproponował wygenerowanie oszczędności poprzez częstsze korzystanie pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od limitu. Analizę wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet.

Według Wnioskodawcy oczekiwanym efektem upowszechnienia informacji nt. korzystania pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od limitu są oszczędności wynikające ze zmiany struktury sprzedaży w danej grupie limitowej. Nastąpi wzrost udziału w rynku leków tańszych, co doprowadzi do trwałego obniżenia podstaw limitu w wielu grupach limitowych – będzie to główny mechanizm generujący oszczędności dla płatnika. Według Wnioskodawcy przed przesunięciem podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej również zostaną wygenerowane oszczędności poprzez finansowanie leków tańszych niż limit. Dodatkowym efektem może być wzrost konkurencyjności cenowej i presja na obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach.

W celu uwolnienia środków finansowych w budżecie płatnika w wielkości odpowiadającej najwyższemu wydatkowi inkrementalnym płatnika publicznego związanym z refundacją produktu leczniczego Fasentra (benralizumab) na wnioskowanych warunkach, zaprezentowano skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej:

[redacted] który posiada najniższą cenę detaliczną w przeliczeniu na DDD. Zmiana ta możliwa będzie dzięki zakładanemu wzrostowi sprzedaży wspomnianego produktu do poziomu 15,1% ilościowego obrotu DDD zrealizowanego w tej grupie limitowej.

Wzrost sprzedaży produktu [redacted] Zgodnie z zasadą, że droższy dla pacjenta lek traci więcej, założono, że odbieranie udziałów droższym produktom odbywać się będzie w sposób proporcjonalnie zależny od wysokości rocznej odpłatności pacjenta za dany produkt. W tym celu dla każdego produktu leczniczego należącego [redacted] obliczona została waga rocznej odpłatności pacjenta (iloraz rocznej odpłatności pacjenta za dany produkt i rocznej odpłatności pacjenta w całej grupie limitowej), która następnie przemnożona została przez zakładaną wartość wzrostu sprzedaży produktu [redacted]. Uzyskana w ten sposób wartość pomniejszyła udział w rynku danego produktu.

### Scenariusz pesymistyczny

Przedstawione w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie oszczędnościowe zastosowane wyłącznie w jednej grupie limitowej prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości [redacted]. Uzyskana kwota oszczędności przewyższa wykazany w analizie BIA najwyższy szacowany wzrost kosztów NFZ związany z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Fasentra (benralizumab), wynoszący [redacted] generowany w pierwszym roku refundacji.

Przeciętny odsetek oszacowanych oszczędności w stosunku do całkowitych kosztów refundacji bez wdrożenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego wynosi 25,9%.

**Tabela 56. Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej w scenariuszu pesymistycznym**

Grupa limitowa	Roczna kwota refundacji		Koszt inkrementalny	
	Brak rozwiązania oszczędnościowego [PLN]	Rozwiązanie oszczędnościowe [PLN]	Zmiana kwotowa [PLN]	Zmiana procentowa [%]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Scenariusz bazowy

W scenariuszu bazowym przyjęto, że przeprowadzona interwencja generuje w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną odsetek oszczędności w wysokości [redacted] niż odsetek oszczędności wykazany w analizowanej grupie limitowej. Założenie takie przyjęto, aby uwzględnić fakt, że na liście leków refundowanych z pewnością znajdują się grupy limitowe, które aktualnie (bez wprowadzenia interwencji oszczędnościowej) posiadają limity ustalone na najtańszych produktach. Z tego względu rzeczywisty wpływ

proponowanego rozwiązania oszczędnościowego, w skali całego wykazu leków, może być mniejszy niż w przypadku analizowanej grupy limitowej.

Po uwzględnieniu powyższego założenia oraz w oparciu o budżet NFZ na refundację produktów dostępnych w aptece na receptę, obliczono, że proponowana interwencja w obrębie wszystkich grup limitowych wygeneruje oszczędności w wysokości [REDACTED]

**Tabela 57. Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej w scenariuszu bazowym**

Roczny koszt refundacji bez interwencji oszczędnościowej (w oparciu o budżet na refundację produktów wydawanych na receptę) [PLN]	Zmiana procentowa [%]	Roczny koszt refundacji po wprowadzeniu interwencji oszczędnościowej [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Scenariusz optymistyczny

W scenariuszu optymistycznym przyjęto, że przeprowadzona interwencja racjonalizacyjna generuje w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną leków oszczędności w wysokości [REDACTED] niż odsetek oszczędności wykazany w analizowanej grupie limitowej.

Po uwzględnieniu powyższego założenia oraz w oparciu o budżet NFZ na refundację produktów leczniczych dostępnych w aptece na receptę, obliczono, że proponowana interwencja w obrębie wszystkich grup limitowych wygeneruje w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną, oszczędności w wysokości [REDACTED]

**Tabela 58. Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej w scenariuszu optymistycznym**

Roczny koszt refundacji bez interwencji oszczędnościowej (w oparciu o budżet na refundację produktów wydawanych na receptę) [PLN]	Zmiana procentowa [%]	Roczny koszt refundacji po wprowadzeniu interwencji oszczędnościowej [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wygenerowane potencjalne oszczędności pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z refundacji preparatu Fasenna (benralizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”, zarówno w wariantcie analizy z jak i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspeci kliniczni zaproponowali następujące zmiany do zapisów programu lekowego:

**Tabela 59. Uwagi do zapisów projektu programu lekowego według ekspertów klinicznych**

Część programu	Dr n. med. Andrzej Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii
Kryteria kwalifikacji	wystarczające
Przeciwwskazania do stosowania benralizumabu	określone
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	określone
Kryteria wyłączenia	określone
Określenie czasu leczenia w programie	To zagadnienie trudne do zaplanowania, decydować powinna ocena kliniczna przez prowadzącego lekarza i przebieg objawów astmy w czasie terapii.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Fasenera (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05-06.09.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Fasenera oraz benralizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną z ograniczeniami rekomendację CADTH z 2018 roku i jedną pozytywną rekomendację PBAC 2018. CADTH podkreśla, że warunkiem refundacji jest koszt leczenia, który nie może przekroczyć kosztu leczenia najtańszym inhibitorem interleukiny-5 (IL-5) refundowanym w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej. Natomiast PBAC rekomenduje refundację benralizumabu uzasadniając swoją decyzję kliniczną potrzebą dodatkowych opcji leczenia w ciężkiej niekontrolowanej astmie.

Na stronie IQWiG odnaleziono informację, że w ocenie dokumentacji dotyczącej benralizumabu stwierdzono, że dane z badań ZONDA, CALIMA i SIROCCO przedstawione przez firmę farmaceutyczną w dossier nie były wystarczające do oceny korzyści benralizumabu, dlatego też G-BA poprosiło, aby firma przedłożyła dodatkowe informacje dotyczące badań ZONDA, CALIMA i SIROCCO. G-BA zlecił IQWiG przeprowadzenie oceny badań.

**Tabela 60. Rekomendacje refundacyjne dla Fasenera / benralizumab**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>CADTH 2018</b>	<p>CADTH rekomenduje refundację benralizumabu jako add on terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, jeśli spełnione są następujące kryteria i warunki:</p> <p>Kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie u pacjent, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą dużych dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS) i jednego lub więcej dodatkowych leków kontrolujących astmę (np. długo działający beta agoniści [LABAs]), (musi być spełnione jest jedno z dwóch poniższych kryteriów klinicznych): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Liczba eozynofili we krwi <math>\geq 300</math> komórek / <math>\mu\text{L}</math> oraz wystąpiły dwa lub więcej klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy</li> <li>○ Liczba eozynofili we krwi <math>\geq 150</math> komórek / <math>\mu\text{L}</math> oraz pacjent jest leczony przewlekle doustnymi kortykosteroidami (OCS).</li> </ul> </li> <li>• Benralizumabu nie należy przepisywać pacjentom palącym.</li> <li>• Benralizumabu nie należy stosować w połączeniu z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu astmy.</li> </ul> <p>Warunki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjent powinien znajdować się pod opieką lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu astmy.</li> </ul> <p>Koszt leczenia nie może przekroczyć kosztu leczenia najtańszym inhibitorem interleukiny-5 (IL-5) refundowanym w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej.</p>
<b>PBAC 2018</b>	<p>PBAC rekomenduje refundację benralizumabu uzasadniając swoją decyzję kliniczną potrzebą dodatkowych opcji leczenia w ciężkiej niekontrolowanej astmie. PBAC zalecił zastosowanie tych samych warunków refundacji dla benralizumabu co i dla mepolizumabu stosowanego w leczeniu niekontrolowanej ciężkiej astmie eozynofilowej (wiek pacjenta powyżej 12 roku życia). PBAC stwierdził, dowody przedstawione w AKL wskazują, że benralizumab nie jest gorszy od mepolizumabu PBAC uznał, że równorzędne dawki to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• benralizumab 30 mg co cztery tygodnie dla pierwszych trzech dawek, a następnie co osiem tygodni (7,5 dawek w ciągu jednego roku);</li> <li>• mepolizumab 100 mg co cztery tygodnie (13 dawek przez rok).</li> </ul> <p>PBAC podkreślił, że benralizumab powinien być traktowany jako równorzędny zamiennik dla mepolizumabu.</p>

Na stronie National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) opublikowano informację o trwającym procesie oceny benralizumabu. We wstępnym raporcie NICE komisja stwierdziła, że benralizumab, jako terapia

add-on, jest rekomendowany, jako opcja leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej, nieodpowiednio kontrolowanej pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ 2-mimetykami jeśli:

- liczba eozynofiliów we krwi wynosi  $\geq 400$  komórek/ $\mu$ l, w ciągu ostatnich 12 miesięcy i;
- pacjent wydał zgodę i zadeklarował przestrzeganie zoptymalizowanego planu leczenia oraz miał co najmniej 3 zaostrzenia astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy i;
- mepolizumab nie stanowi opcji terapeutycznej i;
- producent leku dostarcza benralizumab zgodnie z umową handlową.

We wstępnym raporcie NICE podkreślono brak badań, które w bezpośredni sposób porównują skuteczność oraz bezpieczeństwo benralizumabu z mepolizumabem oraz reslizumabem w związku z czym względna skuteczność kliniczna tych metod terapeutycznych nie jest znana. Przeprowadzona próba porównania pośredniego benralizumabu z mepolizumabem nie wykazała istotnych statystycznie różnic w redukcji objawów astmy. Podkreślono także, że benralizumab charakteryzuje się łatwiejszą metodą podawania w porównaniu z innymi terapiami biologicznymi.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 61. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Estonia</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Grecja</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
<b>Rumunia</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
<b>Słowacja</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Węgry</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [24.08.2018 r.]

Źródło: Wniosek refundacyjny

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Fasenera jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W większości rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24.07.2018, znak PRL.4600.506.2018.15.MB (data wpływu do AOTMiT 24.07.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Fasendra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce, 30 mg, 1,amp.-strzyk. 1ml EAN: 5000456031516; w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”.

### Problem zdrowotny

**ICD-10:** J 45 – ciężka astma eozynofilowa

Astma należy do chorób heterogenicznych charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakterystycznymi objawami dla tej jednostki chorobowej są: przewlekłe zapalenia dróg oddechowych, świszczący oddech, duszności, uczucie ściskania w klatce piersiowej oraz kaszel o zróżnicowanej częstotliwości i nasileniu. Objaw kaszlu jest związany z różnego stopnia utrudnieniami wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Astma stanowi jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Chorobowość w dorosłej populacji wynosi 1-18% (w Polsce 5,4%). Nieco częściej chorują kobiety.

Zgodnie z badaniami przeprowadzonymi pod kątem częstości występowania astmy w Polsce wykazano, iż z każdym rokiem liczba przypadków astmy wzrasta, zarówno w populacji mężczyzn jak i kobiet. Badania przeprowadzone w 2008 wykazały, że liczba przypadków astmy ogółem wyniosła ponad 900 tys. przypadków. Z każdym rokiem ich liczba wzrastała aż do 2012, gdy to odnotowano około 20 tys. spadek liczby chorych.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wybrał mepolizumab.

Wybór komparatora uznano za zasadny. Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów oraz jest technologią medyczną obecnie w Polsce refundowaną. Komparatory przyjęte dla AKL, AE i BIA są spójne.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę efektywności klinicznej benralizumabu przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie interwencji ocenianej (benralizumab) z mepolizumabem przez wspólną grupę referencyjną, czyli standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC) na podstawie danych z badań: SIROCCO, CALIMA i ZONDA (BEN+BSC vs PL+BSC) oraz SIRIUS, MENSA i MUSCA (MEP+BSC vs PL+BSC). Wyniki porównania pośredniego z komparatorem należy traktować z ostrożnością – porównanie nie daje bezpośredniego obrazu stosunku efektu do ryzyka benralizumab względem komparatora.

Porównanie pośrednie BEN+BSC vs MEP+BSC wykazało brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie analizowanych punktów końcowych, tzn.: 1) zaostrzenia astmy; 2) zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji; 3) zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) - przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; 4) czas do pierwszego zaostrzenia astmy; 5) zmniejszenie dawki doustnych GKS  $\geq 50\%$ ; 6) zmniejszenie dawki doustnych GKS o 100%; 7) zastosowanie doustnych GKS w dawce  $\leq 5$  mg/dobę.

Stosowanie zarówno benralizumabu jak i mepolizumabu dodanych do standardowej terapii przeciwastmatycznej w ocenianej populacji pacjentów skutkuje statystycznie istotną poprawą w zakresie: kontroli objawów wg ACQ-6 Score (w przypadku badań dla BEN) i ACQ-5 Score (w przypadku prób klinicznych dla MEP) oraz jakości życia wg AQLQ (BEN) i SGRQ (MEP).

### Analiza bezpieczeństwa

Analiza statystyczna dla efektów zdrowotnych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa, przeprowadzona na potrzeby porównania pośredniego BEN+BSC vs MEP+BSC, wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść interwencji alternatywnej, w przypadku parametrów w postaci: utraty pacjentów z badania ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia oraz bólu głowy (jako zdarzenia niepożądanego o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup).

Analiza pośrednia dla porównania BEN+BSC vs MEP+BSC wykazała ponadto, brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie punktów końcowych takich jak: zgony, utrata pacjentów z badania (z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofanie zgody, inne przyczyny), ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z leczeniem), zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,

zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji oraz zdarzenia niepożądane o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup (pogorszenie astmy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, grypa, ból stawów, ból pleców, kaszel). Wymienione zdarzenia, które odnotowano w badaniach dla ramienia BEN+BSC oraz MEP+BSC, występowały z częstością bardzo zbliżoną w obu porównywanych grupach.

Nie odnaleziono długoterminowych badań obserwacyjnych, innych prób klinicznych oceniających profil bezpieczeństwa benralizumabu na dużej populacji pacjentów w długim horyzoncie czasowym, jednakże należy wziąć pod uwagę to, iż benralizumabu jest lekiem nowym, został zarejestrowany 08.01.2018 r. przez EMA.

Ponadto patrz ograniczenia AKL przedstawione w rozdziale 4.1.3.1. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” oraz 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Fasentra (benralizumab), w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej (ICD-10 J 45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 45)”. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz dodatkowo analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparator wybrano mepolizumab. Mepolizumab, jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej benralizumab byłby technologią stosowaną w tej samej linii leczenia.

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów, jako technikę analityczną uzasadniając wybór wynikami badań przedstawionymi w analizie klinicznej, wskazującymi na równoważność benralizumabu w porównaniu z mepolizumabem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Jednakże w ocenie analityków należy mieć na uwadze ograniczenia dot. analizy klinicznej – patrz rozdział 4.1.4 „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

W związku z nieprzedstawieniem przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badań RCT wykazujących przewagę benralizumabu nad mepolizumabem we wnioskowanym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Mając na uwadze okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy Wnioskodawca przedstawił kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztu i efektu wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztu i efektu technologii opcjonalnej. W praktyce analizy minimalizacji kosztów oznacza to oszacowanie ceny zbytu netto leku Fasentra, dla której sumaryczne koszty leczenia zrównają się z sumarycznymi kosztami leczenia analizowanymi komparatorami.

Analiza progowa dla wariantu podstawowego wykazała, że koszty terapii benralizumabem zrównają się z kosztami leczenia mepolizumabem dla ceny zbytu netto równej: [redacted]

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio ocenianych technologii medycznych: koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych (benralizumab, mepolizumab), koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy z NFZ w horyzoncie dwóch lat koszty stosowania produktu leczniczego Fasentra są:

[redacted]

### Poniżej zestawiono wybrane ograniczenia analizy ekonomicznej Wnioskodawcy:

Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo benralizumabu oraz mepolizumabu, istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.

Wyniki porównania pośredniego charakteryzują się niepewnością ze względu na: heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (różnice dot. populacji i czasu dokonywania pomiarów punktów końcowych) oraz brak formalnego testowania równoważności benralizumabu z mepolizumabem.

Według Wnioskodawcy bezpieczeństwo obu terapii było zbliżone, mimo iż uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść mepolizumabu, w zakresie parametrów oceny bezpieczeństwa takich jak utrata pacjentów z badania ogółem, czy zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia.



Wnioskodawca nie testował wariantu analizy, w którym wykorzystane zostaną dane kosztowe mepolizumabu oszacowane na podstawie Komunikatu DGL NFZ. W związku z powyższym w ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto cenę leku mepolizumabu zgodnie z Komunikatem DGL z 23 sierpnia 2018 r. Komunikat DGL posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu mepolizumabu (cenę 1 mg wyznaczono w oparciu o średni koszt poniesiony na refundację mepolizumabu).

Zgodnie z oszacowaniami AOTMiT z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch lat, koszty stosowania produktu leczniczego Fasendra są:

Progowa cena leku benralizumab (obliczona zgodnie z Komunikatem DGL z 23 sierpnia 2018 r.) w porównaniu do wnioskowanej ceny zbytu netto leku Fasendra

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ -mimetykami, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

W przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ)

W przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach uzgodnionego programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ)

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty komparatora oraz założenia odnośnie liczby pacjentów i podania leków.

Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące: kosztu mepolizumabu w świetle Komunikatu DGL za sierpień 2018 r. (patrz rozdział 6.3.3. „Obliczenia własne Agencji”), istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy mogą być niedoszacowane.

W ramach obliczeń własnych AOTMiT, w których uwzględniono dane kosztowe mepolizumabu na podstawie Komunikatu DGL wykazano, że w przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach uzgodnionego programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ)

W ramach obliczeń własnych AOTMiT, w których uwzględniono dane kosztowe mepolizumabu na podstawie Komunikatu DGL wykazano, że w przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach uzgodnionego programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ)

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Uwagi do zapisów programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8 AWA.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną z ograniczeniami rekomendację CADTH z 2018 roku i jedną pozytywną rekomendację PBAC 2018. CADTH podkreśla, że warunkiem refundacji jest koszt leczenia, który nie może przekroczyć kosztu leczenia najtańszym inhibitorem interleukiny-5 (IL-5) refundowanym w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej. Natomiast PBAC rekomenduje refundację benralizumabu uzasadniając swoją decyzję kliniczną potrzebą dodatkowych opcji leczenia w ciężkiej niekontrolowanej astmie.

Na stronie IQWiG odnaleziono informację, że w ocenie dokumentacji dotyczącej benralizumabu stwierdzono, że dane z badań ZONDA, CALIMA i SIROCCO przedstawione przez firmę farmaceutyczną w dossier nie były wystarczające do oceny korzyści benralizumabu, dlatego też G-BA poprosiło, aby firma przedłożyła dodatkowe informacje dotyczące badań ZONDA, CALIMA i SIROCCO. G-BA zlecił IQWiG przeprowadzenie oceny badań.

Na stronie National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) opublikowano informację o trwającym procesie oceny benralizumabu. We wstępnym raporcie NICE komisja stwierdziła, że benralizumab, jako terapia add-on, jest rekomendowany, jako opcja leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej, nieodpowiednio kontrolowanej pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ 2-mimetykami jeśli:

- liczba eozynofiliów we krwi wynosi  $\geq 400$  komórek/ $\mu$ l, w ciągu ostatnich 12 miesięcy i;
- pacjent wydał zgodę i zadeklarował przestrzeganie zoptymalizowanego planu leczenia oraz miał co najmniej 3 zaostrzenia astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy i;
- mepolizumab nie stanowi opcji terapeutycznej i;
- producent leku dostarcza benralizumab zgodnie z umową handlową.

We wstępnym raporcie NICE podkreślono brak badań, które w bezpośredni sposób porównują skuteczność oraz bezpieczeństwo benralizumabu z mepolizumabem oraz reslizumabem w związku z czym względna skuteczność kliniczna tych metod terapeutycznych nie jest znana. Przeprowadzona próba porównania pośredniego benralizumabu z mepolizumabem nie wykazała istotnych statystycznie różnic w redukcji objawów astmy. Podkreślono także, że benralizumab charakteryzuje się łatwiejszą metodą podawania w porównaniu z innymi terapiami biologicznymi.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 62. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia). Nie testowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wariantu analizy, w którym wykorzystane zostaną dane kosztowe mepolizumabu oszacowane na podstawie aktualnych komunikatów DGL NFZ. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: „Dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka.” Niniejsza uwaga dotyczy również oszacowania kosztu mepolizumabu w ramach analizy wpływu na budżet.</li> </ul>	NIE	<p>W rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji” oraz 6.3.3. „Obliczenia własne Agencji” przedstawiono wariant analizy, w którym wykorzystane zostały dane kosztowe mepolizumabu oszacowane na podstawie aktualnego Komunikatu DGL NFZ.</p>

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### **Analiza ekonomiczna, Analiza wpływu na budżet:**

Dane kosztowe nie odzwierciedlają rzeczywistego kosztu związanego ze stosowaniem komparatora, z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka.

Wnioskodawca nie testował wariantu analizy, w którym wykorzystane zostaną dane kosztowe mepolizumabu oszacowane na podstawie komunikatów DGL NFZ. W rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji” oraz 6.3.3. „Obliczenia własne Agencji” przedstawiono wariant analizy, w którym wykorzystane zostały dane kosztowe mepolizumabu oszacowane na podstawie Komunikatu DGL NFZ.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Bel 2014** Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID, SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189-1197.
- Bleecker 2016** Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman M. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388(10056): 2115 – 2127.
- Chupp 2017** Chupp GL, Bradford ES, Abers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten B. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(5): 390 – 400.
- FitzGerald 2016** FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388(10056): 2128 – 2141.
- Nair 2017** Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnambal S, Goldman M. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New England Journal of Medicine.* 2017; 376: 2448 – 2458.
- Ortega 2014** Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198-1207.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BTS 2016** British Thoracic Society (BTS) oraz Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (BTS-SIGN 2016) - Wielka Brytania/ Szkocja: British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. September 2016.
- CADTH** Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC): <http://www.cadth.ca>
- CTS 2017** Canadian Thoracic Society (CTS) (CTS 2017) (Kanada): FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, Ducharme FM, Dell SD, Ramsey C, Connie L, Yang M, Cote A, Watson W, Olivenstein R, Van Dam A, Villa-Roel C, Grad R: Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2017, Vol.1, no.4 199-221.
- EMA** European Medicines Agency Europejska Agencja Medyczna. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of asthma, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/07/WC500144964.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500144964.pdf)
- G-BA** German Federal Joint Committee (G-BA): <https://www.g-ba.de/>
- ICS 2015** Indian Chest Society (ICS) i National College of Chest Physicians 2015 (Indie): Agarwal R, Dhooria S, Aggarwal AN, et al. Guidelines for diagnosis and management of bronchial asthma: Joint ICS/NCCP (I) recommendations. *Lung India.* 2015;32(Suppl 1):S3-S42.
- ICSI 2016** Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (Bergstrom 2016) (Stany Zjednoczone): Bergstrom J, Manney Kurth S, Bruhl E, Heiman M, Kaderabek D, Malkiewicz J, McKenzie M, Moyer L, O'Brien M, Varadarajulu S, Vespa J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Asthma. Updated December 2016.
- IQWiG** IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>
- NICE** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): <http://www.nice.org.uk>
- Pierzchała 1997** Pierzchała W, Franik-Brodzińska M: Jakość życia i jej ocena u chorych na astmę. *Alergia Astma Immunologia*:1997;2(4):203-206.
- PTA 2015** Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), 2015 (Polska): Bodzenta-Lukaszyk A, Fal AM, Jassem E, Kowalski ML, Kuna P, Kupczyk M. The statement of the Polish Society of Allergology experts on the treatment of difficult-to-treat asthma. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(4):324-34.
- RC-EIF 2015** Respiratory Care Experts' Input Forum (RC-EIF) 2015 (Iran): Ansarin K, Attaran D, Jamaati H, Masjedi MR, Abtahi H, Alavi A, Aliyali M, Asnaashari AM, Farid-Hosseini R, Ghayumi SM, Ghobadi H, Ghotb A, Halvani A, Nemati A, Rahimi Rad MH, Rahimian M, Sami R, Sohrabpour H, Tavana S, Torabi-Nami M, Vahedi P. Approach to Patients with Severe Asthma: a Consensus Statement from the Respiratory Care Experts' Input Forum (RC-EIF), Iran. *Tanaffos.* 2015;14(2):73-94.
- SEPAR 2015** Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) 2015 (Hiszpania): Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, Pérez de Llano L, Soto Campos JG, Urrutia Landa I, García Hernández G. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51(5):235-46.
- Uchmanowicz 1997** Uchmanowicz B, Manulik S, Uchmanowicz I, Rosińczuk J: Jakość życia zależna od stanu zdrowia u chorych na astmę oskrzelową. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014;82:385–392.
- VA 2009** Department of Veterans Affairs (VA) i Department of Defense (DoD) (Va-DoD 2009) (Stany Zjednoczone): Department of Veterans Affairs. Department of Defense. *Va/DoD Clinical Practice Guideline For Management Of Asthma In Children And Adults. Version 2.0 – 2009.*

**Pozostałe publikacje**

- AWA Nucala – Zlecenie 192/2016 w BIP AOTMiT ChPL Fasenra** Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 192/2016. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/192/AWA/192\\_AWA.OT.4351.31.2016\\_Nucala\\_16.1\\_1.18.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/192/AWA/192_AWA.OT.4351.31.2016_Nucala_16.1_1.18.pdf) [dostęp: 19.09.2018 r.]  
Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasenra. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004433/WC500245331.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf) [dostęp: 19.09.2018 r.]
- Einarson 2015** Einarson TR, Bereza BG, Nielsen TA, Hemels ME. Utilities for asthma and COPD according to category of severity: a comprehensive literature review. *J Med Econ* 2015; 18(7): 550-563.
- Komunikat DGL** Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-maj 2018 r.;
- Lloyd 2007** Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary Care Respiratory Journal*. 2007; 16(1): 22-27.
- Zarządzenie Nr 66/2018/DSOZ** Zarządzenie Nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, Załącznik nr 1a („Katalog grup”).
- Zarządzenie Nr 68/2018/DGL** Zarządzenie Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, Załącznik nr 1 („Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe”).

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, ██████████, Kraków, sierpień 2018.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, ██████████, Kraków, sierpień 2018.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, ██████████, Kraków, sierpień 2018.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, ██████████, Kraków, sierpień 2018.
- Zał. 5. Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, ██████████, Kraków, wrzesień 2018.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) zgodnie z uwagami AOTMiT.
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego