



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Cinqaro, (reslizumab)
we wskazaniu:

Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy
u dorosłych (ICD-10: J.82)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.26.2018

Data ukończenia: 11.10.2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. 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).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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).

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 2016, 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	terapia standardowa
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FENO	oznaczanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym
FEV1	natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICS/wGKS	wziewne glikokortykosteroidy (ang. ICS – inhaled corticosteroid)
IgE	immunoglobuliny E,
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	β2-mimetyki wziewne długo działające (ang. long-acting beta-2 agonists)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211)
LTRA	antagonista receptora leukotrienowego
MEP	mepolizumab
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMA	omalizumab
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow)
PLC	placebo
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
RES	reslizumab
SABA	β2-mimetyki wziewne krótko działające (ang. short acting beta agonists)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
r.ż.	rok życia
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	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.)
Ustawa o świadczeniach	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.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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.
ZN	zdarzenie niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35
4.3.	Komentarz Agencji	36
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	37
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	37
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	38
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	38
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	39
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	39
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	39
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	39
5.4.	Komentarz Agencji	40
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	41
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	41
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	44
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	45
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	47
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	48
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	49
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	51
11.	Kluczowe informacje i wnioski	52
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	55
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	56
14.	Źródła.....	57
15.	Załączniki.....	58

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.07.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1413.2017.9.MB
PLR.4600.1415.2017.9.MB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5909991286200
 - Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 2,5 ml, EAN: 5909991286081
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J.82)
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 10 ml – ██████████
 - Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 2,5 ml – ██████████
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Teva Pharmaceuticals
Limited Ridings Point, Whistler Drive Castleford, West Yorkshire, WF10 5HX Wielka Brytania

Wnioskodawca

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.07.2018 r., znak PLR.4600.1413.2017.9.MB, PLR.4600.1415.2017.9.MB (data wpływu do AOTMiT 25.07.2018 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie 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:

- Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5909991286200,
- Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 2,5 ml, EAN: 5909991286081.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.08.2018 r., znak OT.4331.26.2018.KD.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.09.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cinqaero (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Cinqaero (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza ekonomiczna dla leku Cinqaero (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cinqaero (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Cinqaero (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, [REDACTED], Kraków 2018

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5909991286200 Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 2,5 ml, EAN: 5909991286081
Kod ATC	R03DX08
Substancja czynna	Reslizumab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10: J.82).”
Dawkowanie	Produkt leczniczy Cinqaero jest podawany w infuzji dożylniej raz na cztery tygodnie. <i>Pacjenci o masie ciała poniżej 35 kg lub powyżej 199 kg</i> Zalecana dawka to 3 mg/kg masy ciała. Objętość (w ml) do pobrania z fiolki (fiolek) należy obliczyć w następujący sposób: 0,3 x masa ciała pacjenta (w kg). <i>Pacjenci o masie ciała od 35 kg do 199 kg</i> Zalecana dawka jest osiągnięta z wykorzystaniem schematu dawkowania fiolek na podstawie przedstawionej poniżej Tabeli 1. Zalecana dawka zależy od masy ciała pacjenta i należy ją modyfikować wyłącznie w przypadku znaczących zmian masy ciała.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Reslizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG4, κ) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5). Reslizumab wiąże się swoiście z IL-5 i zakłóca wiązanie się IL-5 z receptorem na powierzchni komórki. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za różnicowanie, dojrzewanie, rekrutowanie i aktywację ludzkich eozynofili. Reslizumab wiąże się z ludzką IL-5 z powinowactwem przy stężeniach pikomolarnych, blokując jej funkcje biologiczne, co prowadzi do zmniejszenia przeżywalności i aktywności eozynofili.

Do obrotu na terenie UE dopuszczone są również opakowania zawierające:

- Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 2 fiolki o pojemności 10 ml EU/1/16/1125/003
- Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 2 fiolki o pojemności 2,5 ml EU/1/16/1125/004

[Źródło: ChPL Cinqaero]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16/08/2016 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Cinqaero jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego.
Status leku sierocego	NIE

	<p>7. natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEVI < 80% przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w trakcie wizyty kwalifikacyjnej,</p> <p>8. pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ<5.0 punktów),</p> <p>9. deklaracja dotycząca niepalenia tytoniu,</p> <p>10. Wykluczenie innych zespołów hipereozynofilii tj. pasożyty poprzez badanie kału 1. w trzech oddzielnych próbkach (materiał stały) na pasożyty – badanie ogólne 2. Kał na lamblię metodą ELISA.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem RSS, kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z kryteriów selekcji programu lekowego.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Astma należy do chorób heterogenicznych charakteryzujących 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.

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. Występują okresy zaostrzeń i remisji. Astma oskrzelowa stanowi obecnie najczęstszą przewlekłą chorobę wśród dzieci oraz dorosłych poniżej 40 roku życia.

[Źródło: AWA OT.4331.25.2018]

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 wziewnych. Astma niealergiczną z kolei jest chorobą charakterystyczną dla osób dorosłych. Płwocina indukowana zawiera zwiększoną liczbę eozynofiliów lub neutrofilów lub zawiera niewielką liczbę komórek zapalnych. Odpowiedź na wziewne glikokortykosteroidy 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 niealergiczną; 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 płwocinie pomimo stosowania leków kontrolujących przebieg choroby.

Istotne jest także określenie ciężkości astmy. Ekspert 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.r.ż.) według wytycznych GINA z przełomu 2006 i 2009 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Podział na stopnie ciężkości astmy >5 r.ż. 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%

Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), 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. 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%

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

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
- 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 β_2 -agonistą (LABA) lub lekiem przeciwlukotrienowym 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.

[Źródło: AWA OT.4331.25.2018]

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

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

[Źródło: AWA OT.4331.25.2018]

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. 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.

[Źródło: AWA OT.4331.25.2018]

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
J45	831 676	1 073 920	1 088 891	1 077 175	987 106
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
J45.0	75 594	83 562	81 336	133 390	179 108
Obszary miejskie	49 880	54 746	53 641	87 632	117 212
Obszary wiejskie	25 524	28 640	27 543	45 543	61 601
J45.1	11 432	13 640	13 900	25 251	38 675
Obszary miejskie	8 203	9 787	9 988	17 831	27 406
Obszary wiejskie	3 210	3 828	3 889	7 398	11 202
J45.8	11 720	13 705	13 743	23 212	35 710
Obszary miejskie	8 023	9 097	9 069	15 013	23 277
Obszary wiejskie	3 663	4 585	4 635	8 172	12 394
J45.9	29 497	40 762	43 361	73 553	119 355
Obszary miejskie	18 804	26 261	17 802	47 069	76 981
Obszary wiejskie	10 566	14 330	15 402	26 274	42 100

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: AWA OT.4331.25.2018]

Etiologia i patogenezę

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 choroby 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 antygeny 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 cysteinylowych, prostaglandyny D2, adenozyiny). 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 wyzwalanym przez zakażenia wirusowe lub bakteryjne. Co więcej obrazu 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 konstytuowane 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. Zwłóknienie 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. 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"> • Predyspozycje genetyczne (takie jak atopia czy reaktywność oskrzeli), • płeć żeńska (wśród osób dorosłych) oraz męska (u dzieci), • rasa czarna • otyłość. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń, • alergeny środowiska zewnętrznego, • czynniki uczulające znajdujące się w miejscu pracy, • dym tytoniowy, zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego, • syndrom chorego budynku, • przebyte we wczesnych latach życia choroby wirusowe. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alergeny występujące w powietrzu atmosferycznym jak i tym wewnątrz pomieszczeń, • zakażenie układu oddechowego oraz zapalenie błony śluzowej nosa i zapalenie zatok przynosowych, • zanieczyszczenie powietrza, • wysiłek fizyczny, • bardzo silne emocje oraz zaburzenia psychiczne powodujące 	<ul style="list-style-type: none"> • Niekontrolowane objawy astmy (w tym nadmierne korzystanie z β2-mimetyków krótko działających - miesięcznie >1 opakowanie zawierające 200 dawek), • niestosowanie GKS wziewnych, nieprzestrzeganie przyjmowania przepisanej dawki leku przez chorego, nieprawidłowa technika inhalacji leku, 	<ul style="list-style-type: none"> • Niestosowanie GKS wziewnych, • narażenie na dym tytoniowy, szkodliwe substancje chemiczne, narażenie w miejscu pracy, • mała wyjściowa FEV1, • przewlekłe nadmierne wytwarzanie wydzieliny w drogach oddechowych, • eozynofilia płwociny lub krwi.

		<p>hiperwentylację następczą hipokapnią,</p> <ul style="list-style-type: none"> • stres, • zmiany pogody, • pokarmy oraz dodatki do żywności, • leki (np. beta-bloker), • dym tytoniowy, • czynniki drażniące jak aerozole domowe, opary farb itp. 	<ul style="list-style-type: none"> • mała FEV1, zwłaszcza <60%, • poważne problemy psychologiczne lub społeczno-ekonomiczne, • narażenie na alergeny i dym tytoniowy, • choroby współistniejące jak otyłość, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, alergię pokarmową, • eozynofilia płwociny lub krwi, • ciąża, • ≥1 ciężkie zaostrzenia astmy w ciągu ostatnich 12 mies., • przebyta intubacja lub leczenie na oddziale intensywnej terapii z powodu astmy. 	
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

[Źródło: AWA OT.4331.25.2018]

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), furczenie 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.

[Źródło: AWA OT.4331.25.2018]

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 nad reaktywności 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 przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. 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.

[Źródło: AWA OT.4331.25.2018]

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
Leki stosowane doraźnie (ratunkowo)		
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	Metyloprednizolon, Prednizon, Prednizolon
Leki stosowane długoterminowo kontrolujące astmę		
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
Leki o działaniu immunomodulującym		
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. 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
Leczenie I stopnia	Brak leczenia	Rozważenie stosowania gl kortykosteroidów wziewnych w niewielkich dawkach
Leczenie II stopnia	Stosowanie glikokortykosteroidów w niewielkich dawkach	Stosowanie do wyboru LTRA bądź teofiliny w małej dawce
Leczenie III stopnia	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.
Leczenie IV stopnia	GKS wziewne w średniej lub dużej dawce w połączeniu z LABA	Dołączenie do leczenia podstawowego tiotropium lub stosowanie GKS wziewnych w dużej dawce w połączeniu z LTRA bądź stosowanie GKS w dużej dawce w połączeniu z teofiliną
Leczenie V stopnia	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, β_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 β_2 – mimetyków wziewnych, krótko działających wziewnych leków przeciwcholinergicznych. 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 Metyloksantyny.

[Źródło: AWA OT.4331.25.2018]

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.

[Źródło: AWA OT.4331.25.2018]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie informacji, które otrzymano od ekspertów klinicznych.

Eksperci kliniczni

Tabela 12. Liczba pacjentów z 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 hab. n. med. Wojciech Naumnik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	8764 chorych na astmę ciężką i alergiczną (5% wszystkich chorych na astmę)	Astma występuje u 5,4% dorosłych, z tego 5 % ma astmę ciężką; średni wskaźnik chorobowości astmy wynosi 306/ 10 tys. Mieszkańców miast, 250/10 tys. Mieszkańców wsi.	Trudno jest określić precyzyjnie ile osób z 8764 będzie miało poziom eozynofilii we krwi obwodowej powyżej 400 komórek/ μ l (brak precyzyjnych danych epidemiologicznych); ale spełni kryteria do programu NFZ: przypuszczalnie 10-15% spośród 8764.	„Astma ciężka i trudna” pod red. prof. Kariny Jahnz-Różyk; Warszawa 2016 str. 24-27
Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Okolo 5,4% ludności dorosłej	Brak danych	Uważa się, astma ciężka stanowi ok 5-10% wszystkich chorych na astmę. Jaki % to chorzy na astmę eozynofilową – nie wiadomo.	*

[*źródło: <http://www.worldallergy.org/wao-white-book-on-allergy> data dostępu: 10.10.2018r.]

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (GIN) <http://www.g-i-n.net/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- National Health and Medical Research Council (NHRMC) <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- Prescrire International, <http://english.prescrire.org/en/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>;
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) www.guideline.gov/;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) <https://www.health.govt.nz/publications/>;
- Guidelines Central (GC) <http://www.guidelinecentral.com/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk/>;
- Trip Database <https://www.tripdatabase.com/>;

- European Respiratory Society (ERS) <http://www.ersjournals.com/>;
- Global Initiative for Asthma (GINA) <https://ginasthma.org/>;
- British Thoracic Society (BTS) <https://www.brit-thoracic.org.uk/>;
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) <https://www.separ.es/>;
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) <https://www.icsi.org/>;
- Canadian Thoracic Society (CTS) <https://cts-sct.ca/>;
- Indian Chest Society (ICS) <http://www.indianchestociety.com/>;
- National College of Chest Physicians (NCCP) <https://chestcourses.org/>;
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) <https://www.pta.med.pl/>;
- Medycyna Praktyczna (MP) <http://www.mp.pl/>;
- Termedia <http://www.termedia.pl/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.09.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Global Initiative for Asthma GINA 2018 (Międzynarodowa)	Interwencja rekomendowana: mepolizumab (rekomendowany przez ekspertów GINA od 2016 r.), reslizumab (rekomendowany od 2017 r.), oraz benralizumab (rekomendowany od 2018 r.) <i>Skala siły rekomendacji: poziom D (kategorię tę stosuje się tylko w przypadkach, w których dostarczenie pewnych wskazówek uznano za cenne, ale literatura kliniczna poświęcona temu tematowi była niewystarczająca, aby uzasadnić umieszczenie w jednej z pozostałych kategorii.)</i> <i>Źródła finansowania: brak informacji</i>
Canadian Thoracic Society CTS 2017 (Kanada)	Występowania astmy eozynofilowej jest czynnikiem do podjęcia leczenia terapią anty-IL-5: mepolizumab lub benralizumab lub reslizumab . <i>Skala siły rekomendacji: brak informacji</i> <i>Źródła finansowania: w dokumencie załączono informację o konflikcie interesów (1 autor; pozostali autorzy zadeklarowali brak konfliktu)</i>
Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery SEPAR 2015 (Hiszpania)	<ul style="list-style-type: none"> • Interwencje rekomendowane: stosować leki przeciwleukotrienowe, antycholinergiczne ± roflumilast lub teofilinę w niskich dawkach w połączeniu z kortykosteroidami wziewnymi w postaci mikronizowanej, omalizumab; • W przyszłości w grupie chorych z astmą eozynofilową może być stosowany mepolizumab; • Badania z reslizumabem oraz benralizumabem otwierają nowe perspektywy terapeutyczne w tej populacji pacjentów. <i>Skala siły rekomendacji: poziom B (kategoria b dotyczy niewielkiej liczby badań randomizowanych, ma niewielki rozmiar, są one pobierane z populacji, która różni się od populacji docelowej. Zalecenia lub wyniki są nieco niespójne)</i> <i>Źródła finansowania: brak informacji</i>

Reslizumab jest rekomendowany od 2017 r. przez międzynarodową organizację GINA (2018) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej. Kanadyjskie Towarzystwo CTS (2017) w przypadku wystąpienia astmy eozynofilowej rekomenduje terapię anty-IL-5, w tym reslizumabem.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymało 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianym wskazaniu	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie lub odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	W przyp. objęcia refundacją			
dr hab. n. med. Wojciech Naumnik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc					
Mepolizumab	Ok. kilka procent chorych na astmę	Program lekowy NFZ	Nie, bardzo kosztowna	Wysoka skuteczność	Zarządzenia NFZ i rekomendacje AOTM
Wysokie dawki glikokortykosteroidów (ICS) wziewnych	100%	X	TAK	Nie, zła kontrola astmy pomimo dużych dawek ICS	*
Termoplastyka bronchoskopowa	W Polsce 0%, brak płatka	X	Bardzo kosztowna, powtarzane zabiegi bronchoskopowe co 4 tygodnie, koszt 1 elektrody do zabiegu ok. 4000 euro	Wysoka skuteczność	*
Przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów	Ok. 70 %	X	TAK	Nie, mierna skuteczność, liczne działania ubocznej stosowanej terapii.	*
prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc					
Obecnie w Polsce jest stosowany mepolizumab w ramach programu lekowego. [...]	Obecnie nie ma danych ile pacjentów stosuje mepolizumab i jaka jest jego skuteczność. [...]	X	Nie ma technologii najtańszej i najdroższej, bo jest tyko jedna.	X	X

[*źródło: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> data dostępu: 10.10.2018r.]

3.5. Refundowane technologie medyczne

W tabeli poniżej zaprezentowano produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29.08.2018, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 67).

Tabela 15. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Odpłatność
Xolair (omalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150mg	1 amp.-strzyk. 1ml	5909990708406	1470,15	1543,66	1543,66	bezpłatny
Xolair (omalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 75mg	1 amp.-strzyk. 0,5ml	5909990708376	735,08	771,83	771,83	bezpłatny
Nucala (mepolizumab), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100mg	1 fiol. proszku	5909991246617	4710,24	4945,75	4945,75	bezpłatny

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Mepolizumab Omaliuzumab	<p>„Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej GINA 2018 zalecanymi opcjami terapeutycznymi, po niepowodzeniu leczenia w stopniu 4 (zwykle średnia/wysoka dawka wGKS + LABA), pomimo stosowania prawidłowej techniki inhalacji rekomendowane jest dołączenie do stosowanej terapii dodatkowego leku, terapii typu add on (stopień 5).</p> <p>U pacjentów, po niepowodzeniu terapii zalecanej w stopniu 4, rekomenduje się następujące opcje terapeutyczne (terapia typu add on):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapię anty-IgE (omalizumab), zalecana jest ona w leczeniu pacjentów z alergiczną astmą w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu stosowanego wcześniej leczenia (stopień 4) [poziom dowodu A]; • Leki biologiczne – m.in. przeciwciała przeciwko IL-5 (s.c. mepolizumab, s.c. benralizumab i i.v. reslizumab) i przeciwko IL-13 (lebrizumab, tralokinumab); • Terapia w oparciu o wynik cytologicznego badania płwociny zalecana jest u pacjentów, u których występują objawy choroby i/lub zaostrzenia pomimo stosowania wysokich dawek GKS [poziom dowodu A]; • Terapia typu add on w postaci teofiliny i LTRAs jest rekomendowana pomimo niewielkiej ilości dowodów klinicznych w przypadku ciężkiej postaci astmy, u pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania GKS w średnich i wysokich dawkach w skojarzeniu z LABA; • Doustna kortykosteroidoterapia (tj. prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) może przynosić korzyści u pacjentów z ciężką postacią astmy [poziom dowodu E], natomiast należy wziąć pod uwagę potencjalne długoterminowe zdarzenia niepożądane w związku z doustnym stosowaniem GKS (monitorowane jest ryzyko wystąpienia osteoporozy indukowanej GKS). <p>Należy podkreślić, iż systemowe GKS stosowane są do opanowania zaostrzeń astmy oraz w terapii najcięższych przypadków astmy niekontrolowanej, jak również u chorych z częstymi zaostrzeniami choroby pomimo leczenia stopnia 4, ze względu na poważne skutki niepożądane niniejszej grupy leków. Należy podkreślić, że nie stanowią obecnie powszechnej praktyki klinicznej w docelowej populacji pacjentów.</p> <p>Wśród rekomendowanych do stosowania preparatów dodatkowych, po niepowodzeniu leczenia wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z LABA są omalizumab i mepolizumab. Leki te są finansowane w Polsce w ramach programów lekowych i są wskazane w leczeniu ciężkiej astmy IgE zależnej (omalizumab) i ciężkiej astmy eozynofilowej (mepolizumab).”</p>	<p>Mepolizumab - Wybór komparatora uznano za zasadny.</p> <p>Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów oraz jest technologią medyczną refundowaną obecnie w Polsce.</p> <p>Komparator przyjęty dla AKL, AE i BIA jest spójny.</p> <p>Omaliuzumab - komentarz pod tabelą.</p>

W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano mepolizumab oraz omalizumab. W opinii analityków Agencji, podstawowym komparatorem powinien być mepolizumab, jako terapia odpowiednia dla tej samej populacji jak populacja wnioskowana. W przypadku niewielkiej części pacjentów z astmą ciężką, oporną na leczenie, przy występowaniu cech astmy alergicznej IgE zależnej z współistniejącą eozynofilią, jako komparator można wskazać drugi refundowany obecnie lek biologiczny – omalizumab.

Do badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu włączano pacjentów z przewlekłą ciężką astmą alergiczną (wg wytycznych NHLBI), niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów z LABA; nie wskazano informacji o współistniejącej eozynofilii. W przypadku badań dla reslizumabu – nie wskazano informacji o odsetku pacjentów z astmą eozynofilową o podłożu alergicznym.

Dodatkowo należy mieć na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania omalizumabu (leczenie należy rozważać jedynie u pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E), kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego dla omalizumabu, jak również opinię ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię w przedmiotowej sprawie, a którzy wskazują przede wszystkim na mepolizumab.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było „porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cinqaero (substancja czynna: reslizumab, RES) stosowanego w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego (RES+BSC), w przypadku [redacted] epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, z:

- omalizumabem w subpopulacji chorych z astmą alergiczną (OMA+BSC)
- oraz mepolizumabem (MEP+BSC).”

Selekcji badań włączanych do opracowania wnioskodawcy dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli:

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach. [redacted] w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni*.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia do programu lekowego, np. pacjenci bez zaostrzeń astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, pacjenci stosujący wcześniej leczenie biologiczne (w przypadku braku doniesień naukowych dla wnioskowanej populacji pacjentów, uwzględnione mogą zostać również próby klinicznej przeprowadzone na szerszej populacji pacjentów, tj. z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach).	Populacja szersza niż objęta wnioskowanym programem lekowym. Wnioskowana populacja zawiera się w populacji uwzględnionej w kryteriach włączenia do analizy.
Interwencja	Reslizumab jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (RES+BSC). Reslizumab jest podawany w infuzji dożylniej raz na cztery tygodnie. Pacjenci o masie ciała poniżej 35 kg lub powyżej 199 kg: zalecana dawka to 3 mg/kg masy ciała. Pacjenci o masie ciała od 35 kg do 199 kg: zalecana dawka zależy od masy ciała pacjenta i należy ją modyfikować wyłącznie w przypadku znaczących zmian masy ciała.	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia do programu lekowego np. inna droga podania.	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Omalizumab stosowany jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (OMA+BSC) w subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną; • Mepolizumab stosowany jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (MEP+BSC). Dawkowanie oraz sposób podania omalizumabu oraz mepolizumabu zgodny z zapisami wskazanymi w CHPL.	Komparator niezgodny z kryteriami włączenia, np: <ul style="list-style-type: none"> • brak grupy kontrolnej; • brak adekwatnej grupy kontrolnej. 	Komentarz pod tabelą.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	W przypadku braku poszukiwanych badań head to head bezpośrednio porównujących RES+BSC vs OMA+BSC lub MEP+BSC zostanie przeprowadzone wyszukiwanie badań z randomizacją umożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator.		
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kliniczne zaostrzenia astmy, kliniczne zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych glikokortykosteroidów, kliniczne zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym, wartość FEV1, ocena kontroli objawów astmy (ACQ), ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ, wskaźnik użyteczności kontroli objawów astmy (ASUI), częstość stosowania SABA, poziom eozynofilii we krwi lub w płwocenie, czas do pierwszego zaostrzenia astmy.** <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane. 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotne badania z randomizacją (RCT). 	<ul style="list-style-type: none"> Badania wtórne; Badania bez randomizacji; Badania przedkliniczne. 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane; Badania niepublikowane, dla których dostępne są wyniki w bazie ClinicalTrials.gov lub w innych bazach; Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. 	<ul style="list-style-type: none"> Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz. 	Brak uwag.

* w przypadku braku badań dla populacji określonej zapisami wnioskowanego Programu Lekowego, dopuszczono możliwość poszerzenia kryteriów włączenia w zakresie populacji, o badania najbardziej zbliżone pod względem cech klinicznych do populacji określonej zapisami Programu Lekowego dla reslizumabu; **Uwzględniano również punkty z zakresu oceny przeżycia, np. przeżycie całkowite.

Uwagi analityków Agencji

Jak wskazywano wcześniej, tj. w rozdziale 3.6 *Technologie alternatywne*, wnioskodawca uznał, że „mając na uwadze zarejestrowane wskazania, wytyczne postępowania klinicznego w docelowej populacji pacjentów, aktualną praktykę kliniczną w Polsce, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, właściwy komparator dla reslizumabu stanowią omalizumab i mepolizumab.” Biorąc pod uwagę argumenty przedstawione w rozdziale 3.6 *Technologie alternatywne*, w opinii analityków podstawowym komparatorem powinien być mepolizumab. Porównanie z omalizumabem przedstawiono w niniejszej AWA w postaci najważniejszych wniosków, zaś szczegółowy opis badań i wyniki dla tego porównania dostępne są w AKL wnioskodawcy.

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)
- rejestrach badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov; www.clinicaltrialsregister.eu)

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 03.08.2018. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

W przypadku opracowań wtórnych, wnioskodawca dokonał przeszukania baz Medline, Embase, Cochrane Library oraz Center for Reviews and Dissemination.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Opracowania wtórne

W ramach systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych w pełni odpowiadającym populacji docelowej. W związku z tym, w AKL wnioskodawcy uwzględniono 3 przeglądy systematyczne dla populacji do szerszej niż wnioskowana tj. terapii z użyciem reslizumabu w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego: Cabon 2017, Wang 2016 oraz Li 2016. Należy zauważyć, że do opracowań Wang 2016 oraz Li 2016 włączano badania pierwotne dotyczące reslizumabu, niespełniające kryteriów selekcji do niniejszego przeglądu. W związku z tym, w niniejszej AWA przedstawiono wyniki jedynie z przeglądu Cabon 2017, stanowiącego porównanie skuteczności i bezpieczeństwa anty-interleukin-5 (reslizumabu, mepolizumabu oraz benralizumabu) w leczeniu ciężkiej astmy.

Opracowania pierwotne

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących reslizumab z mepolizumabem (i omalizumabem) w populacji dorosłych chorych z ciężką astmą eozynofilową, w związku z czym wykonano porównanie pośrednie tych substancji przez wspólną grupę referencyjną – tj. przez BSC.

W związku z powyższym, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 prospektywne badania z randomizacją, bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną reslizumabu z grupą stosującą standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC), tj. badania **Castro 2015a** oraz **Castro 2015b**. Należy zauważyć, że do tych prób klinicznych włączano pacjentów z co najmniej 1 epizodem zaostrzenia astmy, nie zaś jak wskazują kryteria włączenia wnioskowanego programu lekowego [redacted] zaostrzeń w ciągu ostatniego roku. Jednakże, w badaniach tych średnia liczba zaostrzeń/pacjenta/rok wynosiła 1,9-2,1, a więc w liczbie zbliżonej do wymaganych przy kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

- W celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Cinqaero (reslizumab) w analizie wnioskodawcy zestawiono dodatkowo wyniki 3 randomizowanych badań klinicznych niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu: Castro 2011, Bjemer 2016 oraz Corren 2016. W badaniach tych nie przedstawiono informacji na temat wcześniejszej liczby zaostrzeń astmy (Castro 2011); nie było wymogu wystąpienia wcześniejszych zaostrzeń astmy (Bjemer 2016) lub odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy wynosił 38-42%. (Corren 2016); dodatkowo w badaniu Corren 2016 odnotowano brak kryterium dotyczącego pomiarów FEV1 oraz pomiaru liczby eozynofili we krwi. W niniejszej AWA nie przedstawiono wyników z tych publikacji; wyniki dostępne w AKL wnioskodawcy w rozdziale 9. Dodatkowa analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa RES+BSC.

W przypadku porównania z mepolizumabem, w AKL wnioskodawca przedstawił wyniki z 3 badań randomizowanych analizujących efektywność kliniczną mepolizumabu dodanego do standardowej terapii przeciwastmatycznej vs BSC, tj. próby kliniczne **SIRIUS (Bel 2014)**, **MENSA (Ortega 2014)**, **MUSCA (Chupp 2017)**.

Jak wskazano wcześniej, w niniejszej AWA odstąpiono od szczegółowego przedstawienia wyników porównania reslizumabu z omalizumabem. Opis i szczegółowe wyniki z 2 randomizowanych badań klinicznych: ETOPA (Ayres 2004, Niven 2008) oraz Hanania 2011 dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa OMA, włączonych

do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajdują się w rozdziałach 7. oraz 14.7. AKL wnioskodawcy. W niniejszej AWA, w rozdziale *4.2.2.1 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*, przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące porównania pośredniego RES+BSC vs OMA+BSC.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RESLIZUMAB			
<p>Castro 2015a (NCT01287039)</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Teva Branded Pharmaceutical Products R&D</p>	<p>Wieloośrodkowe: 128 ośrodków w Azji, Australii, Ameryce Północnej, Ameryce Południowej, Afryce Południowej oraz Europie; kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Okres obserwacji: skringing: 2-4 tyg.; okres leczenia: 52 tyg., follow-up: 90 dni po zakończeniu 52 tyg. okresu leczenia lub po wczesnym wycofaniu z badania;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: superiority</p> <p>Interwencja:*</p> <p>RES+BSC vs PLC+BSC</p> <p>- RES w dawce 3,0 mg/kg podskórnie co 4 tyg.</p> <p>- PLC podanie podskórne co 4 tyg.</p> <p>Liczebność populacji:</p> <p>RES+BSC, N=245 os.</p> <p>BSC, N=244 os.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku 12-75 lat z wcześniejszą diagnozą astmy; • ≥ 1 zaostrzenie astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania doustnych, domięśniowych lub dożylnych kortykosteroidów przez ≥ 3 dni; • Liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 400/\mu\text{l}$ (w trakcie skringingu); • FEV₁ $\geq 12\%$ po podaniu $\beta 2$-mimetyków; • Astma niewystarczająco kontrolowana [wynik kwestionariusza ACQ $\geq 1,5$ punktów w czasie skringingu oraz na wejściu do badania (przed przyjęciem pierwszej dawki leku] pomimo stosowania wziewnego flutykazonu lub ekwiwalentu w dawce $\geq 440 \mu\text{g}$ na dzień z lub bez innych leków kontrolujących przebieg choroby (włączając doustne kortykosteroidy); • Kobiety – po sterylizacji chirurgicznej, 2 lata po menopauzie lub z negatywnym wynikiem testu β-HCG w trakcie skringingu (we krwi) oraz na wejściu do badania (w moczu); • Kobiety w wieku rozrodczym które nie przeszły sterylizacji chirurgicznej oraz nie będące 2 lata po menopauzie) stosujące uznane metody antykoncepcji i wyrażające zgodę na kontynuowanie tych metod w okresie trwania badania i w ciągu 30 dni po zakończeniu badania. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotne choroby współistniejące, które mogłyby wpływać na plan badania oraz procedury, lub wpływać na bezpieczeństwo; • Zespół hipereozynofilii; • Inne choroby związane z płucami (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc, zwłóknienia płuc, rak płuc); • Obecni palacze (palenie tytoni w czasie 6 miesięcy przed skringingiem); • Stosowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych, immunomodulujących lub innych leków biologicznych w czasie 6 miesięcy przed skringingiem; • Wcześniejsze stosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-IL-5 (np. reslizumab, mepolizumab lub benralizumab); • Niedostatecznie kontrolowane, pogarszające się medyczne czynniki zakłócające (np. nieżyt nosa, refluks żołądkowo-przełykowy lub niekontrolowana cukrzyca); • Uczestnictwo w badaniu dotyczącym leku lub urządzenia w ciągu 30 dni przed skringingiem lub w dowolnym badaniu biologicznym w ciągu 6 miesięcy przed skringingiem; • Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej metody kontroli urodzin; 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania klinicznych zaostrzeń astmy w ciągu roku (kliniczne zaostrzenia astmy – wymagające hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym/pacjenta/rok lub podania doustnych kortykosteroidów przez ≥ 3 dni/ pacjenta/rok) <p>Pozostałe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • wartość FEV₁, • ocena kontroli objawów astmy (ACQ-7), ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ, • wskaźnik użyteczności kontroli objawów astmy (ASUI), • częstość stosowania SABA (liczba wziewów/dzień), • poziom eozynofili w krwi (komórki/μl), • czas do pierwszego zaostrzenia astmy <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • utrata pacjentów z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, • zdarzenia niepożądane ogółem, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, • zgony,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Jednoczesna infekcja lub choroba, która uniemożliwiła ocenę aktywnej astmy; • Historia jednoczesnego niedoboru odporności (HIV, AIDS lub wrodzony niedobór odporności); • Nadużywanie alkoholu lub narkotyków; • Aktywna infekcja pasożytnicza w ciągu 6 miesięcy przed skringiem; • Otrzymanie dowolnej żywej atenuowanej szczepionki w okresie 12 tygodni przed skringiem; • Historia reakcji alergicznych lub nadwrażliwości na którykolwiek składnik badanego leku; • Infekcja w ciągu 4 tygodni przed skringiem lub w okresie skringu wymagająca hospitalizacji przez co najmniej 24 godziny lub leczenie antybiotykami dożylnymi lub doustnymi; • Historia narażenia na pasożyty przenoszone przez wodę w ciągu 6 tygodni przed skringiem lub w okresie skringu, lub w przebiegu choroby biegunkowej o nieustalonej etiologii w ciągu 3 miesięcy przed skringiem lub w okresie skringu; <p>Wymagania do leczenia zaostrzenia astmy w ciągu 4 tygodni przed skringiem lub w okresie skringu.</p>	
<p>Castro 2015b (NCT01285323)</p> <p>Źródło finansowania: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D</p>	<p>Wieloośrodkowe: 104 ośrodków w Azji, Australii, Ameryce Północnej, Ameryce Południowej, Afryce Południowej oraz Europie; kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Okres obserwacji: skring: 2-4 tyg.; okres leczenia: 52 tyg., follow-up: 90 dni po zakończeniu 52 tyg. okresu leczenia lub po wczesnym wycofaniu z badania</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Interwencja: *</p> <p>RES+BSC vs PLC+BSC</p> <ul style="list-style-type: none"> - RES w dawce 3,0 mg/kg podskórnice co 4 tyg. - PLC podanie podskórne co 4 tyg. <p>Liczebność populacji: RES+BSC, N=232 os. BSC, N=232 os.</p>	jw.	jw.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MEPOLIZUMAB			
<p>MENSA (Ortega 2014)</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe: 270 ośrodków kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Randomizacja: tak. Zaślepienie: DB Hipoteza: superiority Interwencja:* MEP+BSC vs PLC+BSC</p> <p>- MEP: dawka 100 mg sc + PLC sc co 4 tyg. (w AW pominięto wyniki dla pacjentów stosujących MEP w postaci dożylniej) : - MEP: dawka 100 mg sc + PLC iv co 4 tyg. - PLC podanie podskórne i dożylne co 4 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 1-6 tyg. – faza wstępna, 32 tyg. – faza główna (okres leczenia), 8 tyg. – dodatkowa obserwacja.</p> <p>Liczebność populacji: -grupa MEP sc n=194 -grupa PLC n=191</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ●wiek >12 lat , waga >45 kg., ●diagnoza astmy eozynofilowej lub wysokie prawdopodobieństwo astmy eozynofilowej - liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ w okresie 12 mies. przed skринingiem lub $\geq 150/\mu\text{l}$ w fazie wstępnej, ●wysokie dawki wziewnych CS(stosowanie powyżej 880 mcg/dziennie fluticasone propionate lub jego odpowiedników) przez okres co najmniej 12 mies. przed rozpoczęciem badania, ●stosowanie dodatkowej terapii kontrolującej oprócz CS przez okres min 3 mies. lub brak skuteczności dodatkowej terapii przez okres 3 mies., ●występowanie 2 lub więcej zaostrzeń wymagających stosowania CS systemowych, ●utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość FEV1 < 80% przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (chorzy ≥ 18 lat), < 90% lub współczynnik FEV1/FVC < 0,8 (chorzy w wieku 12-17 lat), <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ●inne klinicznie istotne choroby płuc, ●omalizumab stosowany w przebiegu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, ●regularne stosowanie CS doustnych/systemowych we wskazaniu innym niż astma w przebiegu ostatnich 12 mies. lub przyjmowanie dostawowo/domięśniowo krótko działających CS w ciągu 1 miesiąca lub stosowanie długodziałających CS domięśniowo w ciągu 3 mies. przed badaniem, ●choroba pasożytnicza w przebiegu ostatnich 6 miesięcy, ●otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed badaniem. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● liczba istotnie klinicznych zaostrzeń w ciągu roku wymagające wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacji. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● ocena funkcji płuc, ● ilość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji rocznie, ● czas do pierwszego zaostrzenia astmy, ● ocena zmian wartości FEV1 ● kontrola astmy, ● ocena jakości życia, ● odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta i lekarza, ● profil bezpieczeństwa.
<p>SIRIUS (Bel 2014)</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe: 38 ośrodków kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Interwencje:* MEP+BSC vs PLC+BSC</p> <p>- MEP: dawka: 100 mg sc. co 4 tyg.: - PLC (sól fizjologiczna 0,9%) podanie podskórne co 4 tyg</p> <p>Okres obserwacji: 3-8 tyg. – faza wstępna,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● wiek >12 lat, waga min. 45 kg, ● diagnoza astmy eozynofilowej lub wysokie prawdopodobieństwo astmy eozynofilowej, ● CS systemowe: stosowane w okresie 6 mies. przed rozpoczęciem badania, ● CS doustne: stosowane w okresie 4 tyg. Przed rozpoczęciem badania (prednizon lub inny lek w równoważnej dawce 5.0-25 mg/dziennie), ● CS wziewne: regularne stosowanie wysokich dawek w okresie 6 mies. przed 1 wizytą ($\geq 880\mu\text{g}/\text{dzień}$ ekwiwalentu flutykazonu – chorzy powyżej 18 lat; $\geq 440\mu\text{g}/\text{dzień}$ – chorzy w wieku 12-17 lat, w przypadku leków skojarzonych ICS/LABA najwyższa dopuszczona dawka ICS), ● stosowanie innych leków kontrolujących astmę przez ≥ 3 mies., lub udokumentowane niepowodzenie 3-miesięcznej terapii lekiem kontrolującym 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● procentowa redukcja dawki dziennej OCS w okresie pomiędzy 20 a 24tyg. badania w porównaniu do dawki ustalonej w fazie wstępnej. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją dawki OCS, ● odsetek chorych z redukcją dawki OCS do ≤ 5 mg/dziennie, ● odsetek chorych, u których możliwe było odstawienie OCS, ● ocena mediany procentowych zmian

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	24 tyg. – faza główna (okres leczenia) Liczebność populacji: -grupa MEP: n=69 -grupa PLC: n= 66	objawy astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy (LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, teofilina), • przewlekła obturacja oskrzeli (FEV1<80%). <u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u> •choroba pasożytnicza w przebiegu ostatnich 6 miesięcy, • inne klinicznie istotne choroby płuc, • istotne klinicznie choroby: układu krążenia, układu krwiotwórczego, choroby metaboliczne immunologiczne – niekontrolowane standardowym leczeniem, • stosowanie omalizumabu w przebiegu 130 dni przed pierwszą wizytą.	dawki OCS, •roczna częstość występowania zaostrzeń astmy, •zmiany FEV1, •jakość życia (wg kwestionariusza SGRQ •kontrola objawów astmy(wg kwestionariusza ACQ), • profil bezpieczeństwa.
MUSCA* (Chupp 2017)	Międzynarodowe, wieloośrodkowe: 146 ośrodków kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Interwencja:* MEP+BSC vs PLC+BSC - MEP: dawka: 100 mg sc. co 4 tyg. - PLC podanie podskórne co 4 tyg. Okres obserwacji: Okres run-in: 1- 4 tyg., okres leczenia: 20 tyg., obserwacja: 20-24 tydz. Liczebność populacji: -grupa MEP: n=274 -grupa PLC: n= 277	<u>Kryteria włączenia:</u> • Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą eozynofilową; • ≥ 2 zaostrzenia choroby wymagające zastosowania systemowych GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy (w przypadku pacjentów stosujących dotychczas doustne GKS; 2-krotne zwiększenie stosowanej dotychczas dawki GKS), pomimo stosowania wysokich dawek doustnych GKS w ciągu 12 miesięcy przed skринingiem oraz pomimo stosowania dodatkowo leków kontrolujących objawy astmy przez co najmniej 3 miesiące przed skринingiem; • Utrwalona obturacja oskrzeli: należna wartość FEV1 <80% przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (FEV1 <90% w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela. <u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u> • Współwystępowanie istotnych klinicznie chorób układu oddechowego (infekcja płuc, rozedma płuc, zwłóknienie płuc, zwłóknienie torbielowate, aspergiloza oskrzelowo-płucna, przewlekła obturacyjna choroba płuc lub choroba nowotworowe płuc); • Ciężkie lub klinicznie istotne choroby przebiegające ze zwiększeniem liczby eozynofiliów we krwi, inne niż astma; • Leczenie omalizumabem w ciągu 130 dni przed pierwszą wizytą; • Wcześniejsze uczestniczenie w badaniach klinicznych dla mepolizumabu; • Zastosowanie ocenianego leku w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed pierwszą wizytą. • Zakażenia pasożytnicze w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed pierwszą wizytą.	I-rzędowe: • jakość życia wg SGRQ II-rzędowe: • ocena kontroli objawów astmy (ACQ-5), • objawy astmy, • wartość FEV1 mierzona przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, • zaostrzenia astmy (klinicznie istotne, wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji). • profil bezpieczeństwa.

*w obu grupach pacjenci mogli stosować standardowe leczenie astmy (BSC)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena 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.

Oba badania dotyczące oceny reslizumabu, tj. Castro 2015a oraz Castro 2015b, były wielośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), z podwójnym zaślepieniem, prowadzonymi w układzie grup równoległych. W obu badaniach zastosowano randomizację ze stratyfikacją pod względem regularnego stosowania doustnych kortykosteroidów w momencie włączenia oraz regionu (USA vs poza USA). W procedurze randomizacji wykorzystano system IRT (ang. *Interactive Response Technology*) zapewniający utajenie randomizacji. W obu próbach klinicznych przyjęto hipotezę badawczą superiority. Liczebności populacji we włączonych badaniach były wysokie, przekraczające 200 pacjentów w każdej z analizowanych grup. Oba badania dotyczące reslizumabu charakteryzowały się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego.

Badania dotyczące mepolizumabu: SIRIUS (Bel 2014), MENSA (Ortega 2014), MUSCA (Chupp 2017) były poprawnie zaprojektowanymi wielośrodkowymi, prospektywnymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi z podwójnym zaślepieniem (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W analizowanych badaniach klinicznych szczegółowo przedstawiono opis sposobu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych, jak również opis sposobu maskowania próby. Wyjątek stanowi badanie MUSCA, w którym nie przedstawiono opisu metody zaślepienia.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego uznano ogółem za niskie (ang. low risk). Ponadto, w każdym z badań przedstawiono szczegółowo informację o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn utraty pacjentów. Badania kliniczne zaprojektowano w metodyce superiority.

Tabela 19. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania reslizumabu z mepolizumabem wg Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Castro 2015a	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Castro 2015b	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SIRIUS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
MENSA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
MUSCA	Niskie	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie/Nieznane

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Porównanie bezpośrednie: RES+BSC vs BSC

- „Badania Castro 2015a oraz Castro 2015b uwzględniają pacjentów z astmą eozynofilową w stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego. W publikacji Castro 2015, jak również na stronie clinicaltrials.gov nie przedstawiono informacji na temat odsetka pacjentów z ciężką astmą eozynofilową. Jednakże zgodnie z zapisami znajdującymi się ChPL dla produktu leczniczego Cinquaero 763 (80%) spośród 953 pacjentów z badań Castro 2015a oraz Castro 2015b spełniało warunki GINA 4 i 5 i stanowiło populację pacjentów z ciężką astmą eozynofilową”
- „Badania Castro 2015a oraz Castro 2015b uwzględniają pacjentów w wieku 12-75 lat. Na podstawie publikacji Castro 2015 oraz danych dostępnych na stronie clinicaltrials.gov trudno jest określić odsetek populacji poniżej 18 roku życia. Natomiast na podstawie danych z badań przedstawionych w analizie ekonomicznej odsetek pacjentów powyżej 18 roku życia wynosi ok 80%, przy czym jest to odsetek pacjentów dorosłych z ciężką astmą eozynofilową (GINA 4 i 5)”
- „Badania Castro 2015a oraz Castro 2015b uwzględniają pacjentów z ≥ 1 epizodem zaostrzeń astmy w ciągu roku, jednak średnia liczba zaostrzeń/pacjenta/rok wynosiła 1,9-2,1”

- „W przypadku metaanalizy dla porównania RES+BSC vs BSC stwierdzono heterogeniczność wyników dla następujących punktów końcowych: infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, alergiczny nieżyt nosa oraz zawroty głowy. Nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności wyników”.

Porównanie pośrednie: RES+BSC vs MEP+BSC

- „Brak opisu metody zaślepienia w badaniu MUSCA”;
- „Czas trwania leczenia różnił się pomiędzy poszczególnymi badaniami i wynosił: 52 tyg. (Castro 2015a i Castro 2015b) 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.”
- „W przypadku badania MUSCA (ramię mepolizumabu) nie przedstawiono dokładnej definicji dotyczącej dawki wziewnego glikokortykosteroidu (podano informację, iż były to „wysokie dawki”)”
- „W badaniu SIRIUS nie zdefiniowano minimalnej liczby zaostrzeń astmy jako kryterium włączenia. Jednak średnia liczba zaostrzeń astmy wśród pacjentów uczestniczących w badaniach dla MEP podczas 12 miesięcy przed udziałem w badaniu była zbliżona i wynosiła 2,7-3,8. W przypadku prób klinicznych MENSA i MUSCA (MEP) do badania włączono pacjentów z ≥ 2 zaostrzeniami objawów astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy.”

Porównanie pośrednie: RES+BSC vs OMA+BSC

- „Niska wiarygodność badania włączonego do porównania pośredniego: ETOPA (Niven 2008);
- Brak zaślepienia w badaniu ETOPA (Niven 2008), badanie typu open-label;
- W badaniu ETOPA (Niven 2008) nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania;
- Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto ze strony clinicaltrials.gov;
- Omalizumab stanowi komparator dla reslizumabu w szczególnej populacji chorych wykazujących jednocześnie fenotyp astmy alergicznej IgE-zależnej oraz astmy eozynofilowej – z uwagi jednak na brak dostępnych danych dla takiej subpopulacji, porównanie pośrednie przeprowadzono w całej populacji analizowanych badań.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Kryterium włączenia pacjentów do badania dla RES (Castro 2015a, Castro 2015b) było wystąpienie ≥ 1 zaostrzenia astmy przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Do badań MENSA i MUSCA (mepolizumab) kwalifikowano natomiast pacjentów z [] objawów astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy (w badaniu SIRIUS nie zdefiniowano minimalnej liczby zaostrzeń astmy jako kryterium włączenia). Kryteria proponowanego programu lekowego wskazują na [], co odpowiada średniej liczbie zaostrzeń w w/w badaniach - średnia liczba zaostrzeń astmy wśród pacjentów uczestniczących w badaniach dla RES oraz MEP podczas 12 miesięcy przed udziałem w badaniu wynosiła odpowiednio: 1,9-2,1 oraz 2,7-3,8.
- Do badań Castro 2015a oraz Castro2015b włączano osoby z co najmniej jednym poziomem eozynofilii we krwi obwodowej $\geq 400/\mu\text{l}$ w czasie skringingu, natomiast do badań dot. mepolizumabu włączano pacjentów z liczbą eozynofili we krwi $\geq 300/\mu\text{l}$ w okresie 12 msc. przed skringingiem lub ≥ 150 w fazie wstępnej. Średnia liczba eozynofili u pacjentów w badaniach dla RES wynosiła >600 , natomiast w badaniach dla MEP ok.300.
- Ze względu na brak/ odmiennie definiowanie i raportowanie niektórych punktów końcowych, np. dotyczących stosowania GKS, nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego w ich zakresie.
- Badanie SIRIUS (mepolizumab) oprócz odmiennych kryteriów włączenia, jak i ocenianego pierwszorzędowego punktu końcowego, cechowało się niską liczebnością populacji w każdym z ramion i wynosiła 66 i 69 pacjentów.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak opublikowanych badań oceniających efektywność kliniczną stosowania reslizumabu w leczeniu uzupełniającym, w populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego w przypadku wystąpienia [] epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni. W związku z powyższym, zasadnym było przedstawienie dostępnych danych dla populacji szerszej niż wnioskowana, tj. dorośli

pacjenci z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego”

- „Brak badań head to head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego CINQAERO® z wybranymi komparatorami (OMA+BSC oraz MEP+BSC), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w celu oceny efektów leczenia CINQAERO® w porównaniu z wymienionymi wyżej komparatorami”
- „Autorzy raportu do analizy głównej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie jako doniesienie 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 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 badań)”
- „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).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Pomimo, że wszystkie pięć badań zakwalifikowanych do porównania RES+BSC vs MEP + BSC miały charakter badań randomizowanych oraz charakteryzowały się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego, badania różniły się pod względem czasu trwania, kryteriów włączenia pacjentów do badań, różnym czasem dokonywania pomiarów punktów końcowych oraz odmiennym sposobem raportowania wyników i definiowania punktów końcowych. Ponadto, głównym celem badania dot. MEP, tj. badania SIRIUS (MEP+BSC vs PL+BSC) była ocena redukcji dawek przewlekle stosowanych doustnych glikokortykosteroidów.
- W ramach porównania pośredniego RES+BSC vs MEP+BSC możliwe było porównanie skuteczności tych leków w zakresie jedynie trzech punktów końcowych.
- W opinii analityków zasadnym byłoby przeprowadzenie przez wnioskodawcę analizy wrażliwości z pominięciem w metaanalizie dla porównania MEP+BSC vs PL+BSC wyników z badania SIRIUS, jako próby klinicznej odbiegającej od pozostałych uwzględnionych następnie w analizie pośredniej.

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

W związku z nieodnalezieniem badań typu head-to-head bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (reslizumab) z mepolizumabem (w niniejszej AWA omalizumab uznano za komparator dodatkowy, a wyniki porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.1 *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*) przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną – tj. przez BSC.

Porównanie pośrednie RES+BSC vs MEP+BSC zostało przeprowadzone w oparciu o wyniki 5 randomizowanych badań klinicznych: 2 badania dotyczące reslizumabu: Castro 2015a i Castro 2015b oraz 3 badania dotyczące mepolizumabu: SIRIUS, MENSA, i MUSCA.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej RES+BSC z MEP+BSC

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

W AKL wnioskodawcy zaznaczono, że w badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji z punktami końcowymi przedstawionymi w badaniach dot. reslizumabu (RES+BSC vs PLC+BSC). Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego jedynie w zakresie następujących punktów końcowych:

Tabela 20. Analiza pośrednia porównania RES+BSC vs MEP+BSC

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	RR/HR (95% CI)	Wartość p
Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok	RES+BSC vs PLC+BSC (Castro 2015a, Castro 2015b)	0,46 (0,37; 0,58)	p<0,0001
	MEP+BSC vs PLC+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,49 (0,41; 0,59)^	p<0,001
	RES+BSC vs MEP+BSC	0,94 (0,70; 1,26)	p=0,683
Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji	RES+BSC vs PLC+BSC (Castro 2015a, Castro 2015b)	0,66 (0,38; 1,16)	p=0,510
	MEP+BSC vs PLC+BSC (MENSA, MUSCA)	0,36 (0,20; 0,67)^	p<0,001
	RES+BSC vs MEP+BSC	1,17 (0,61; 2,27)	p=0,632
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy	RES+BSC vs PLC+BSC (Castro 2015a, Castro 2015b)	HR=0,54 (0,44; 0,66)	p<0,001
	MEP+BSC vs PLC+BSC (MENSA)	HR=0,44 (0,32; 0,60)	p<0,001
	RES+BSC vs MEP+BSC	HR=1,22 (0,84; 1,78)	p=0,298

^w badaniu MENSA przedstawiono różnicę w procentowym zmniejszeniu częstości zaostrzeń wobec grupy placebo; rate ratio obliczo-no jako 1-przedstawiona różnica

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami (RES+BSC vs MEP+BSC), dla wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności.

Poniżej dodatkowo przedstawiono wyniki oceny skuteczności reslizumabu, tj. na podstawie porównania RES+BSC vs PLC+BSC:

Tabela 21. Analiza bezpośrednia porównania RES+BSC vs PLC+BSC

Punkt końcowy	RR/HR/WMD (95% CI)	Wartość p
Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy wymagających zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni/pacjenta/rok	RR= 0,43 (0,33; 0,55)	<0,0001
Częstość stosowania SABA (liczba wziewów/dzień)	WMD= -0,16 (-0,39; 0,06)	0,1571
Wartość FEV1 [L]	WMD= 0,11 (0,067; 0,15)	<0,0001
Poziom eozynofilii we krwi (komórki/ μ l)	WMD= -472,00 (-497,46; -446,54)	<0,001
Ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ	WMD= 0,23 (0,16; 0,39)	<0,0001

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki wykazano, że częstość występowania klinicznych zaostrzeń objawów astmy, które wymagały zastosowania systemowych GKS przez ≥ 3 dni/pacjenta/rok była o 57% mniejsza u chorych leczonych RES+BSC, w porównaniu do chorych otrzymujących BSC. W zakresie częstości stosowania SABA nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (RES+BSC vs BSC).

W przypadku porównania poziomu liczby eozynofilii we krwi otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Dodatkowo wykazano, że podczas terapii RES+BSC obserwowano wzrost wartości FEV1 i był on średnio o około 0,11 L większy niż u chorych otrzymujących terapię standardową. Ponadto, na podstawie przeprowadzonej przez autorów publikacji Castro 2015 agregacji danych z dwóch badań

stwierdzono IS wpływ leczenia RES+BSC w porównaniu do terapii BSC na poprawę jakości życia chorych mierzonej wg kwestionariusza AQLQ.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

Tabela 22. Analiza pośrednia porównania RES+BSC vs MEP+BSC - bezpieczeństwo

Punkt końcowy		Porównywane interwencje	OR (95% CI)
Zgony		RES+BSC vs PL+BSC (Castro 2015a, Castro 2015b)	0,33 (0,01; 8,13)
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,33 (0,03; 3,13)
		RES+BSC vs MEP+BSC	1,01 (0,02; 51,03); p=0,995
Utrata pacjentów z badania	Ogółem	RES+BSC vs PL+BSC (Castro 2015a, Castro 2015b)	0,91 (0,62; 1,33)
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,55 (0,30; 1,01)
		RES+BSC vs MEP+BSC	1,65 (0,80; 3,40); p = 0,170
	Z powodu zdarzeń niepożądanych	RES+BSC vs PL+BSC (Castro 2015a, Castro 2015b)	0,70 (0,33; 1,48)
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,65 (0,23; 1,84)
		RES+BSC vs MEP+BSC	1,07 (0,30; 3,90) p = 0,912
Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia		RES+BSC vs PL+BSC (Castro 2015a, Castro 2015b)	0,70 (0,33; 1,47)
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,58 (0,21; 1,62)
		RES+BSC vs MEP+BSC	1,20 (0,34; 4,26) p=0,783
Ciężkie zdarzenia niepożądane		RES+BSC vs PL+BSC (Castro 2015a, Castro 2015b)	0,71 (0,46; 1,08)
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,49 (0,32; 0,77)
		RES+BSC vs MEP+BSC	1,44 (0,78; 2,65) p= 0,246
Zdarzenia niepożądane ogółem		RES+BSC vs PL+BSC (Castro 2015a, Castro 2015b)	0,61 (0,43; 0,85)
		MEP+BSC vs PL+BSC (SIRIUS, MENSA, MUSCA)	0,75 (0,56; 1,00)
		RES+BSC vs MEP+BSC	0,81 (0,52; 1,26); p=0,347

W przypadku porównania pośredniego RES+BSC vs MEP+BSC nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich możliwych do przeanalizowania punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa. Podobnie w przypadku poszczególnych ZN (Infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok, ból głowy, grypa, zapalenie oskrzeli, ból pleców) nie wykazano IS różnic między ocenianymi grupami. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 8.7.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego **RES+ BSC vs OMA+BSC** (szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 7. AKL wnioskodawcy):

Wyniki porównania pośredniego z omalizumabem wykazały przewagę RES+BSC względem OMA+BSC w zakresie wystąpienia ≥ 1 klinicznego zaostrzenia astmy po 48-52 tygodniach leczenia [OR= 0,61 (95% CI: 0,42; 0,90)]. Porównanie pośrednie wykazało również, iż RES+BSC jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z OMA+BSC w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy [HR=0,73 (95% CI: 0,54; 0,98)]. Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.

W zakresie analizy bezpieczeństwa, na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego dla 48-52 tygodni leczenia wykazano, że oceniana interwencja (RES+BSC) jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do omalizumabu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem [OR=0,58 (95% CI: 0,36; 0,94)] oraz zapalenia oskrzeli [OR=0,34 (95% CI: 0,17; 0,70)] była istotnie statystycznie niższa w przypadku stosowania RES+BSC w porównaniu do OMA+BSC. Analiza pozostałych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Ograniczenia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo omalizumabu (OMA+BSC vs PLC+BSC) wskazano w rozdziale 4.1.3.2 *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*.

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego Cinqaero

- Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas leczenia było podwyższone stężenie kinazy kreatynowej we krwi, które wystąpiło u około 2% pacjentów. Reakcja anafilaktyczna (...) wystąpiła u mniej niż 1% pacjentów. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, odsetek pacjentów którzy przegrali udział w badaniu z powodu dowolnego zdarzenia niepożądanego wynosił 5% zarówno dla grupy otrzymującej 3 mg/kg reslizumabu, jak i placebo.

- Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja anafilaktyczna

Podczas kontrolowanych placebo i otwartych badań astmy poważne działanie niepożądane w postaci reakcji anafilaktycznej zgłoszono i uznano za powiązane z reslizumabem u 3 pacjentów (0,19%). Reakcje takie obserwowano w czasie lub w ciągu 20 minut od zakończenia infuzji reslizumabu i zgłaszano je już po podaniu drugiej dawki reslizumabu. Reakcje ustąpiły całkowicie po standardowym leczeniu, bez żadnych skutków. Objawy obejmowały zajęcie skóry lub błon śluzowych, duszność, świszczący oddech, objawy jelitowo-żołądkowe i dreszcze. Przypadki te prowadziły do przerwania leczenia. Z powodu nakładania się objawów przedmiotowych i podmiotowych nie było możliwe rozróżnienie we wszystkich przypadkach między reakcją anafilaktyczną, inną reakcją nadwrażliwości i reakcją związaną z infuzją.

Ból mięśni

Ból mięśni zgłaszano u 0,97% pacjentów (10 z 1 028) w grupie przyjmującej 3 mg/kg reslizumabu w kontrolowanych placebo badaniach astmy w porównaniu z 0,55% pacjentów (4 z 730) w grupie otrzymującej placebo.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

Podwyższone stężenie kinazy kreatynowej we krwi miało charakter przejściowy i bezobjawowy oraz nie prowadziło do przerwania leczenia.

- Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u 6 z 1 028 pacjentów (0,6%) otrzymujących 3 mg/kg reslizumabu odnotowano co najmniej jeden nowotwór złośliwy w porównaniu do 2 z 730 pacjentów (0,3%) w grupie placebo. Nowotwory złośliwe obserwowane w grupie pacjentów leczonych reslizumabem miały zróżnicowany charakter i nie odnotowano zgrupowania nowotworów z określonego typu tkanki.

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 reslizumabu.

European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono następującą informację związaną z bezpieczeństwem terapii reslizumabem: w sierpniu 2016 roku, produkt leczniczy CINQAERO został zamieszczony na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem. W grudniu opublikowano dokument przedłużający okres dodatkowej obserwacji reslizumabu.

Food and Drug Administration, FDA

Na stronie FDA (Highlights of Prescribing Information) odnaleziono informację dotyczącą reslizumabu (produkt leczniczy Cinqaero w USA oznaczony jest jako Cinqair), gdzie wskazano, że może on powodować poważne AE, włączając reakcje alergiczne, mogące zagrażać życiu. Dodatkowo wskazano, że najczęściej występującym ZN w badaniach klinicznych nad reslizumabem były: reakcja anafilaktyczna, nowotwory oraz ból mięśni.

4.3. Komentarz Agencji

Odnaleziono 2 prospektywne badania z randomizacją, porównujące efektywność kliniczną reslizumabu z grupą kontrolną, stosującą standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC), tj. próby kliniczne Castro 2015a i Castro 2015b.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio (brak badań head to head) oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania reslizumabu względem wybranych komparatorów (mepolizumab oraz omalizumab) w analizowanej populacji pacjentów.

Analizę efektywności klinicznej reslizumabu przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie interwencji ocenianej (reslizumab) z mepolizumabem przez wspólną grupę referencyjną, czyli standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC) na podstawie danych z badań: Castro 2015a i Castro 2015b (RES+BSC vs PL+BSC) oraz SIRIUS, MENSA i MUSCA (MEP+BSC vs PL+BSC). W AKL wnioskodawcy przedstawiono także porównanie reslizumabu z omalizumabem, ze względu iż dla pewnej grupy chorych, u których występuje astma eozynofilową o podłożu alergicznym istnieje możliwość zastosowania omalizumabu, niemniej jednak mechanizm działania tego leku jest inny niż w przypadku reslizumabu. Należy zauważyć, że badania dla omalizumabu kwalifikowano pacjentów z przewlekłą, ciężką, astmą alergiczną niewystarczająco kontrolowaną przy zastosowaniu wysokich dawek GKS. W związku z uznaniem przez analityków Agencji mepolizumabu jako podstawowego komparatora (uwagi dodatkowe dotyczące wyboru komparatora znajdują się w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne), w niniejszej AWA wyniki dla porównania z omalizumabem przedstawiono w formie skróconej (szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy).

Wyniki porównania pośredniego z mepolizumabem należy traktować z ostrożnością – porównanie dotyczące skuteczności przeprowadzono w oparciu jedynie o trzy punkty końcowe (średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok; średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji; czas do pierwszego zaostrzenia astmy). Porównanie pośrednie RES+BSC vs MEP+BSC wykazało brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie analizowanych punktów końcowych (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa).

W przypadku porównania reslizumabu z omalizumabem, dla części porównywanych punktów końcowych wykazano przewagę RES+BSC względem OMA+BSC (≥ 1 kliniczne zaostrzenie astmy po 48-52 tygodniach leczenia; czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy).

Jak wskazano wcześniej, do AKL wnioskodawcy włączono 3 przeglądy systematyczne dla populacji do szerszej niż wnioskowana tj. terapii z użyciem reslizumabu w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego: Cabon 2017, Wang 2016 oraz Li 2016, z których jedynie w przeglądzie Cabon 2017 uwzględniono badania spełniające kryteria selekcji przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie oceny RES. Autorzy opracowania Cabon 2017 wskazali, że anty-interleukiny-5 (mepolizumab, benralizumab oraz reslizumab) są skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu ciężkiej astmy oraz jej postaci eozynofilowej. Reslizumab okazał się najskuteczniejszą formą leczenia spośród anty-IL-5 w zmniejszaniu liczby zaostrzeń astmy oraz poprawie FEV1. Niemniej jednak, autorzy wskazują na brak wyraźnych, znaczących różnic między lekami pod względem skuteczności i bezpieczeństwa z powodu ograniczonej liczby dostępnych badań.

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 analizy wg wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Cinqaero (reslizumab) stosowanego w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, w przypadku wystąpienia [redacted] epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie reslizumabem ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych (ICD-10 J82)”.

Reslizumab (RES) porównano z mepolizumabem (MEP) oraz uzupełniająco z omalizumabem (OMA). W każdym z ramion stosowano BSC. Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie rocznym z perspektywy NFZ (tożsama z perspektywą wspólną).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględniono koszty leków oraz nieróżniące koszty podania, kwalifikacji i weryfikacji leczenia oraz koszty diagnostyki. Przyjęto, że RES, MEP oraz OMA nie różnią się skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej [PLN]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]

Należy mieć na uwadze, że wyniki nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cinquaero 100 mg, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (MEP) wynosi [REDACTED] zł. Analogicznie, cena dla Cinquaero 25 mg wynosi [REDACTED]

W związku z niewykazaniem przewagi RES nad MEP w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Należy mieć na uwadze, że powyższe ceny progowe oszacowano przy założeniu niezmienionej ceny drugiego z opakowań RES.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił dwa alternatywne scenariusze zakładające [REDACTED] oraz OMA. [REDACTED] W pozostałych scenariuszach bez zmiany wnioskowania.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. 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	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	OMA należy traktować jako uzupełniający komparator.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Roczny horyzont czasowy.
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?	NIE	Roczny horyzont czasowy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono dwa scenariusze analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybrana technika analityczna, tj. analiza minimalizacji kosztów, zakłada brak znaczących różnic klinicznych pomiędzy porównywanymi technologiami. Analiza kliniczna nie wydaje się potwierdzać tego założenia (patrz 4.1.4 *Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy*). Należy też mieć na uwadze, że „brak dowodów nie jest dowodem na brak”, zatem brak istotności statystycznej nie stanowi dowodu na porównywalność ocenianych technologii. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na niepewność takiego porównania jest fakt zastosowania porównania pośredniego, skutkujący w tym kontekście zmniejszeniem mocy testów statystycznych. Zasadność stosowania analizy minimalizacji kosztów omawia Briggs i O'Brien (2001).

Z uwagi na powyższe zastrzeżenia preferowaną techniką analityczną jest analiza użyteczności kosztów, następnie analiza efektywności kosztów. Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów powinna być zatem traktowana z ostrożnością.

Komparator, horyzont czasowy oraz pozostałe założenia dotyczące kosztów prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Wnioskodawca nie uwzględnił jednak rzeczywistej ceny MEP.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Cena rzeczywista MEP różni się znacznie od ceny z obwieszczenia wykorzystanej przez wnioskodawcę. Cena hurtowa z obwieszczenia wynosi 4 945,75 zł, natomiast rzeczywista cena, oszacowana jako ilorz wydatków NFZ oraz liczby zrefundowanych opakowań, wynosi 2 976,00 zł (czerwiec 2018 r. za Ikar PRO). Poniżej zaprezentowano wyniki analizy po uwzględnieniu rzeczywistej ceny MEP.

W związku z niewykazaniem przewagi RES nad MEP w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W analizie uwzględniającej rzeczywistą cenę MEP wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cinquaero 100 mg, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (MEP) wynosi

Należy mieć na uwadze, że powyższe ceny progowe oszacowano przy założeniu niezmięnionej ceny drugiego z opakowań RES.

5.4. Komentarz Agencji

Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną NICE (2017) dotyczącą stosowania reslizumabu w populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niedostatecznie kontrolowaną za pomocą kortykosteroidów. Wnioskodawca opisał wersję roboczą powyższego opracowania. Należy zauważyć, że niedostateczna kontrola została zdefiniowana jako 3 lub więcej zaostrzenia w ciągu roku, podczas gdy w proponowanym przez wnioskodawcę programie przyjęto, że niedostateczna kontrola to [redacted] zaostrzenia w ciągu roku. W analizie użyteczności kosztów porównano RES+BSC z BSC, uznając porównanie z OMA+BSC za obciążone znaczną niepewnością i nieodpowiednie w kontekście decyzji refundacyjnej. Wynik deterministyczny to 29 870 £/QALY, a wynik probabilistyczny 27 509 £/QALY. Nie odnaleziono informacji o oszacowanych efektach inkrementalnych.

Wyników powyżej analizy nie można porównywać z analizą wnioskodawcy z uwagi na odmienną sytuację refundacyjną, a w konsekwencji inny wybór komparatorów. Należy jednak odnotować zastrzeżenia względem porównania RES+BSC vs. OMA+BSC.

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

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było oszacowanie wpływu na budżet związanego z refundacją preparatu Cinqaero (reslizumab) w ramach programu lekowego, dotyczącego leczenia dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego (RES+BSC) w przypadku wystąpienia epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni. Wnioskodawca wskazał, że analizę kosztów terapii lekiem Cinqaero przeprowadzono na tle kosztów terapii mepolizumabem (MEP). Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), czteroletni horyzont analizy, lek bezpłatny dla pacjenta (program lekowy), refundowany w ramach nowej grupy limitowej. Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych – minimalnego i maksymalnego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową w analizie stanowią dorośli chorzy (powyżej 18. roku życia) z ciężką, eozynofilową astmą oskrzelową, u których choroba jest niewystarczająco kontrolowana przy zastosowaniu kortykosteroidów wziewnych w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego w przypadku wystąpienia epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Tabela 26. Założenia przyjęte w scenariuszach skrajnych

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Źródło	Wartość parametru w scenariuszu skrajnym	Źródło
Wariant minimalny				
Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia OMA, którzy mogliby otrzymać RES	30%	Haughney 2015	40%	Założenie arbitralne
Wariant maksymalny				
Dawkowanie OMA	524,48 na cykl	Jahnz-Różyk 2014	438,90 mg na cykl	Kupryś-Lipińska 2016

Program lekowy dla reslizumabu jest bardzo zbliżony do programu dla mepolizumabu oraz omalizumabu. W związku z tym koszty związane z podaniem i monitorowaniem leczenia reslizumabem przyjęto takie same jak dla mepolizumabu oraz omalizumabu.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■

Kategoria	Scenariusz 1				Scenariusz 2			
	■	■	■	■	■	■	■	■
	■							
	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■
	■							
	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. 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	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
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?	TAK	W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił zaktualizowane dane NFZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Za podstawowy komparator Analitycy uznali MEP. Szczegółowe informacje w rozdziale 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Analitycy Agencji wystąpili do NZF z prośbą o udostępnienie danych dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem J.45 i J82. Do dnia 10.10.2018 odpowiedzi nie otrzymano.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/NIE	Deklarowana wiekość dostaw op. 25 mg w I roku refundacji nie pokrywa prognozowanego przez wnioskodawcę zapotrzebowania.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.1
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Poziom odpłatności, grupa limitowa oraz pozostałe założenia prawidłowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Patrz 6.2 *Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy*.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Cena rzeczywista MEP różni się znacznie od ceny z obwieszczenia wykorzystanej przez wnioskodawcę. Cena hurtowa z obwieszczenia wynosi 4 945,75 zł, natomiast rzeczywista cena, oszacowana jako iloraz wydatków NFZ oraz liczby zrefundowanych opakowań, wynosi 2 976,00 zł (czerwiec 2018 r. za IkarPRO). Także populacja oszacowana przez wnioskodawcę różni się znacznie od oszacowania przedstawionego w AWA OT.4331.25.2018 dotyczącej leku Fasentra (benralizumab).

Poniżej zaprezentowano uwzględniające rzeczywistą cenę MEP oraz alternatywne oszacowanie otrzymującej leczenie w ramach rozpatrywanego programu.

Tabela 31. Porównanie liczebności populacji docelowej – analiza wnioskodawcy vs. AWA Fasentra (benralizumab)

	I rok	II rok	III rok	IV rok
Liczba osób kwalifikujących się do programu lekowego				
Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie danych NFZ	■	■	■	■
Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie danych epidemiologicznych (analiza podstawowa)	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego				
Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie rzeczywistego tempa włączania pacjentów do leczenia OMA	■	■	■	■
Oszacowanie za Fasentra (benralizumab)	■	■	■	■

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne AOTMiT [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszty inkrementalne – rzeczywista cena MEP								
Koszty RES	■	■	■	■	■	■	■	■
Całkowite wydatki/oszczędności	■	■	■	■	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszty inkrementalne – populacja wg AWA OT.4331.25.2018 Fasenra (benralizumab)								
Koszty RES	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Całkowite wydatki/oszczędności	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty inkrementalne – rzeczywista cena MEP oraz populacja wg AWA OT.4331.25.2018 Fasenra (benralizumab)								
Koszty RES	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	78 264 766
Całkowite wydatki/oszczędności	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	32 036 075

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach racjonalizacji wydatków, wnioskodawca proponuje wygenerowanie oszczędności poprzez częstsze korzystanie pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od limitu. Upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu można osiągnąć różnymi sposobami, jednak ich szczegółowe omawianie nie jest przedmiotem analizy racjonalizacyjnej, gdyż zgodnie z art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte Ustawy o refundacji ma ona „przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej, co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”.

Komunikat przekazywany pacjentom powinien zawierać informacje o:

- lekach, uznawanych za podobne na tyle, że należą do wspólnej grupy limitowej – pacjenci powinni mieć podany skład grup limitowych;
- odpłatności za dany produkt leczniczy oraz kwocie refundacji obciążającej płatnika;
- jednostkowym koszcie dla pacjenta i NFZ (koszcie dziennej dawki leku), wskazując na leki najtańsze z perspektywy pacjenta i płatnika.

Informacja o tańszych odpowiednikach ma na celu zaznajomienie społeczeństwa z korzyściami wynikającymi ze stosowania produktów tańszych niż limit, którymi są zarówno oszczędności dla pacjenta, jak i niższe wydatki ponoszone przez płatnika. Powinno się doprowadzić do uwrażliwienia pacjentów na wydatki NFZ na leki wskazując, że wśród leków o tej samej odpłatności, istnieją produkty tańsze dla płatnika, a więc ich refundacja w mniejszym stopniu obciąża budżet płatnika, co z kolei przełoży się na możliwość wykorzystania zaoszczędzonych środków na sfinansowanie nowych technologii medycznych.

Sposób upowszechnienia takich informacji może przybrać różną formę. Poniżej podano przykładowo kilka możliwości:

- udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu;
- rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu;
- ogłoszenia społeczne w mediach.

Oczekiwany efekt upowszechnienia takich informacji 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. Co więcej, 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.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do wnioskowanego programu lekowego. Warto zauważyć, że zapisy wnioskowanego programu są w większości zbieżne z zapisami funkcjonującego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45).” – część dotycząca mepolizumabu, w leczeniu astmy eozynofilowej. Najważniejszymi elementami różniącymi oba programy są następujące kryteria włączenia:

Tabela 33. Różnice w zapisach programu lekowego: wnioskowany vs obowiązujący

Wnioskowany program lekowy - reslizumab	Obowiązujący program lekowy - mepolizumab
„zwiększona liczba eozynofili w płwocinie – poziom eozynofili : co najmniej 3% ($\geq 3\%$) w płwocinie, w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub w czasie kwalifikacji, lub poziom eozynofili : co najmniej 400 komórek/ μl w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub w czasie kwalifikacji”	- „liczba eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/ μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie”
„konieczność stosowania średnich-wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (≥ 1000 mcg dipropionianu beklometazonu tj. co najmniej 500 mcg propionianu flutykazonu na dobę) lub jego równoważność” (informacja dotycząca innego leku kontrolującego astmę zawarta w innym kryterium włączenia do programu; nie wskazano dokładnie grupy leków)	„konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę <u>lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej</u>) <u>w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny, długo działający bloker receptora muskarynowego)</u> ”;
-	wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc

W przypadku rozbieżności dot. liczby eozynofili:

- w badaniach dotyczących reslizumabu kryterium włączenia do badania stanowił poziom eozynofili we krwi obwodowej $\geq 400/\mu\text{l}$ (w trakcie skriningu), a więc zbieżny z zapisami wnioskowanego programu lekowego dla reslizumabu; biorąc pod uwagę charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych ostatecznie do badań po stronie reslizumabu, poziom eozynofili we krwi (liczba komórek/ μL) wynosił 696 (768) w badaniu Castro 2015a i 610 (412) w Castro 2015b;
- w rekomendacjach NICE z 2017 r. oraz CADTH z 2017 r. wskazano na liczbę eozynofili we krwi ≥ 400 komórek/ μl ;
- zgodnie z dokumentacją dołączoną do wniosku refundacyjnego, konsultant wojewódzki w dziedzinie alergologii, prof. dr hab. med. Krzysztof Śladek wskazał na niewielką różnicę w poziomie eozynofili we krwi między kryteriami dla mepolizumabu i reslizumabu, jednak wg niego wyniki badań skuteczności leczenia reslizumabu wskazują na poziom co najmniej 400 komórek/ μl , w związku z czym zaproponował utrzymanie tego zapisu. Podobne stanowisko przyjął konsultant wojewódzki w dziedzinie alergologii dr n.med. Marcin Maciej Kurowski, który wskazał, że kryteria eozynofili dla reslizumabu są uzasadnione badaniami klinicznymi. W przypadku pomiaru eozynofili w płwocinie prof.dr hab.n.med. Karina Jahn-Różyk wskazała, że w jej ocenie eozynofilia w płwocinie jest lepszym wskaźnikiem astmy eozynofilowej, niż eozynofilia krwi obwodowej. Jednak, jak wskazuje dalej profesor, badanie płwociny jest trudne technicznie, słabo w Polsce wystandaryzowane i zlecenie jego wykonania może zmniejszyć dostęp do leku.

Eksperti, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, nie wskazali uwag do uzgodnionego programu lekowego, zwracając uwagę, że jest on podobny do obecnie funkcjonującego programu dla mepolizumabu. Dr hab. n. med. Wojciech Naumnik wskazał jednak na możliwe trudności we włączaniu pacjentów do programu, związane z koniecznością spełnienia wszystkich wymagań programu.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Cinqaero (reslizumab) we wskazaniu leczenia reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia (PBS) – <http://www.pbs.gov.au/>;
- Francja (HAS) – <http://www.has-sante.fr/>;
- Kanada (CADTH) – <http://www.cadth.com/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Nowa Zelandia (PHARMAC) - <https://www.pharmac.health.nz/>;
- Wielka Brytania (NICE) – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja (SMC) – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Irlandia (NCPE) – <http://ncpe.ie/>;
- Walia (AWMSG) – <http://www.awmsg.org/>;
- Holandia (ZN) – <http://zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy (IGWiG, GBA) – <http://g-ba.de/> oraz <https://www.igwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.09.2018 r. przy zastosowaniu 'cinqaero', 'reslizumab'. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cinqaero (reslizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2017	astma eozynofilowa	Rekomendacja pozytywna Cinqaero (reslizumab) jest wskazany jako terapia uzupełniająca u dorosłych pacjentów z ciężką nieodpowiednio kontrolowaną astmą eozynofilową, pomimo leczenia podtrzymującego za pomocą kortykosteroidów wziewnych o dużej dawce i innego leku.
NICE 2017	astma eozynofilowa	Rekomendacja pozytywna Reslizumab (w formie terapii uzupełniającej) jest opcjonalnie zalecany do leczenia ciężkiej nieodpowiednio kontrolowanej astmy eozynofilowej, pomimo leczenia podtrzymującego za pomocą kortykosteroidów wziewnych o dużej dawce i innego leku. Kryteria stosowania: <ul style="list-style-type: none"> • poziom eozynofili we krwi: 400 komórek na mikro litr lub więcej, • wystąpienie 3 lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy wymagających układowych kortykosteroidów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, • firma zapewnia reslizumab z rabatem uzgodnionym w schemacie dostępu dla pacjenta. Jeżeli w ciągu 12 miesięcy, nie zauważono odpowiedniej odpowiedzi na leczenie należy przerwać stosowanie reslizumabu lub kontynuować i oceniać co roku jeśli odpowiedź jest zadowalająca.
HAS 2017	astma eozynofilowa	Rekomendacja pozytywna Zgodnie z rekomendacją HAS, CINQAERO zapewnia poprawę świadczeń medycznych dla pacjentów z ciężką astmą eozynofilową leczonych kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, z co najmniej dwoma epizodami zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy .
CADTH 2017	astma eozynofilowa	Rekomendacja pozytywna Rekomenduje reslizumab jako terapii uzupełniającej do podtrzymującego leczenia dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, którzy nie są wystarczająco kontrolowani wziewnymi kortykosteroidami w dawkach umiarkowanych do wysokich oraz dodatkowych leków do kontrolowania astmy, oraz u których liczba eozynofili we krwi ≥ 400 komórek/ μ l w momencie rozpoczęcia leczenia i w przypadku spełnienia następujących kryteriów i obu warunków: Kryteria kliniczne 1: Pacjenci, u których wystąpiło jedno lub więcej klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, którzy uzyskali co najmniej 1,5 pkt. w ACQ-7, i którzy w teście funkcjonalności płucnej wykazują odwracalność (co najmniej 12 % i 200 ml); 2. Reslizumab nie może być stosowany w połączeniu z innymi biologicznymi substancjami w leczeniu astmy. Warunki: 1. Pacjenci powinni być pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w leczeniu astmy. 2. 90% refundacja.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA/IQWIG 2017	astma eozynofilowa	G-BA potwierdził wystąpienie dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania reslizumabu w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej, którzy regularnie stosują doustne kortykosteroidy.
SMC 2017	astma eozynofilowa	Rekomendacja negatywna Cinqaero (reslizumab) nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS Scotland. Firma (wnioskodawca) nie przedstawiła wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania Cinquaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/l x 1 fiołka 2,5 ml, ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Produkt szpitalny. Refundacja tylko według indywidualnych zgód wydawanych przez ubezpieczyciela.	NIE
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	100%	Produkt szpitalny, do stosowania w specyficznej populacji pacjentów.	NIE
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania		Produkt szpitalny. Refundacja zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.	
Holandia	100 %	Refundacja zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.	NIE
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	100 %	Produkt szpitalny, do stosowania w specyficznej populacji pacjentów.	
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100 %	Produkt szpitalny. Zgodnie z rekomendacją The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Cinquaero (reslizumab) jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W sześciu krajach finansowanie Cinquaero (reslizumab) jest ograniczone do: indywidualnych zgód wydawanych przez ubezpieczyciela, specyficznej populacji pacjentów oraz zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.07.2018 r., znak PLR.4600.1413.2017.9.MB, PLR.4600.1415.2017.9.MB (data wpływu do AOTMiT 25.07.2018 r., 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:

- Cinquaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 2,5 ml, EAN: 5909991286081
- Cinquaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5909991286200

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.08.2018 r., znak OT.4331.26.2018.KD.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.09.2018 r.

Problem zdrowotny

Astma należy do chorób heterogenicznych charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. 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. Płwocina indukowana zawiera zwiększoną liczbę eozynofili 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. Astma eozynofilowa charakteryzuje się zwiększoną liczbą eozynofili w biopsji oskrzeli, krwi lub płwocinie pomimo stosowania leków kontrolujących przebieg choroby.

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. Wyróżnia się: astmę lekką, astmę umiarkowaną i astmę ciężką.

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 β_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, 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.

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

Zdaniem konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc, dr hab. n. med. Wojciech Naumnik astma występuje u 5,4% dorosłych, z tego 5 % ma astmę ciężką; średni wskaźnik chorobowości astmy wynosi 306/ 10 tys. mieszkańców miast i 250/10 tys. mieszkańców wsi. Na ciężką astmę eozynofilową choruje 8764 pacjentów (5% wszystkich chorych na astmę). Z kolei Pani Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc wskazuje, że na ciężką astmę eozynofilową choruje około 5,4% ludności dorosłej

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano mepolizumab oraz omalizumab. W opinii analityków Agencji, podstawowym komparatorem powinien być mepolizumab, jako terapia odpowiednia dla tej samej populacji jak populacja wnioskowana. W przypadku niewielkiej części pacjentów z astmą ciężką, oporną na leczenie, przy

występowaniu cech astmy alergicznej IgE zależnej z współistniejącą eozynofilią, jako komparator można wskazać drugi refundowany obecnie lek biologiczny – omalizumab. Szczegółowe uwagi znajdują się w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W związku z nieodnalezieniem badań typu head-to-head bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (reslizumab) z mepolizumabem (w niniejszej AWA omalizumab uznano za komparator dodatkowy, a wyniki porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale. 4.2.2.1 *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*), przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną – tj. przez BSC.

Porównanie pośrednie RES+BSC vs MEP+BSC zostało przeprowadzone w oparciu o wyniki 5 randomizowanych badań klinicznych: 2 badania dotyczące reslizumabu: Castro 2015a i Castro 2015b oraz 3 badania dotyczące mepolizumabu: SIRIUS, MENSA, i MUSCA.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami (RES+BSC vs MEP+BSC), dla wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa. W przypadku porównania reslizumabu z omalizumabem, dla części porównywanych punktów końcowych wykazano przewagę RES+BSC względem OMA+BSC (≥ 1 kliniczne zaostrzenie astmy po 48-52 tygodniach leczenia; czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy).

Analiza bezpieczeństwa

W przypadku porównania pośredniego RES+BSC vs MEP+BSC nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich możliwych do przeanalizowania punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa. Podobnie w przypadku poszczególnych ZN (Infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok, ból głowy, grypa, zapalenie oskrzeli, ból pleców) nie wykazano IS różnic między ocenianymi grupami. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 8.7.

W zakresie analizy bezpieczeństwa, na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego dla 48-52 tygodni leczenia wykazano, że oceniana interwencja (RES+BSC) jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do omalizumabu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cinqaero 100 mg, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (MEP) wynosi [redacted]. Analogiczna cena dla Cinqaero 25 mg wynosi [redacted].

W analizie uwzględniającej rzeczywistą cenę MEP wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cinqaero 100 mg, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (MEP) wynosi [redacted].

W związku z niewykazaniem przewagi RES nad MEP w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Należy mieć na uwadze, że powyższe ceny progowe oszacowano przy założeniu niezmienionej ceny drugiego z opakowań RES.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, nie wskazali uwag do uzgodnionego programu lekowego, zwracając uwagę, że jest on podobny do obecnie funkcjonującego programu dla mepolizumabu. Dr hab. n. med. Wojciech Naumnik wskazał jednak na możliwe trudności we włączaniu pacjentów do programu, związane z koniecznością spełnienia wszystkich wymagań programu. W rozdziale 8. Niniejszego opracowania przedstawiono różnice w zapisach obowiązującego (mepolizumab) i wnioskowanego (reslizumab) programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Cinquaero (reslizumab) we wskazaniu leczenia reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (NICE 2017, NCPE 2017, HAS 2017, CADTH 2017, IQWiG 2017) i 1 rekomendację negatywną (SMC 2017) dotyczące refundacji ocenianej technologii medycznej.

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 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Program lekowy analizowany w załączonych analizach wnioskodawcy różni się od ostatecznej wersji programu zaakceptowanego przez Ministra Zdrowia. W związku z tym przegląd systematyczny badań pierwotnych nie jest w pełni zgodny z kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1). M.in. kryteria włączenia do programu lekowego uwzględniają konieczność wystąpienia [redacted] zaostżeń w roku (...), natomiast kryteria włączenia do przeglądu uwzględniają szerszą populację obejmującą pacjentów, u których wystąpiły ≥ 3 zaostżenia w ciągu ostatniego roku (...). Dodatkowo, kryteria selekcji badań pierwotnych ostatecznie włączonych do analizy głównej w AKL wnioskodawcy, uwzględniały pacjentów z ≥ 1 zaostżeniem w ostatnim roku.</p>	TAK	
<p>Wnioskodawca nie przedstawił pliku elektronicznego umożliwiającego powtórzenie oszacowań dla porównania pośredniego reslizumabu z omalizumabem.</p>	NIE	[redacted]

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Castro 2015a**
Castro 2015b Castro et. al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respiratory Medicine*. / 2015 May;3(5):355-66
- SIRIUS (Bel 2014)** Elisabeth H. Bel et. al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine* / September 2014;371:1189-97.
- MENSA (Ortega 2014)** Hector G. Ortega et. al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine* / April 2014;371:1198-207.
- MUSCA** Geoffrey L Chupp et. al. 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 Respiratory Medicine* / May 2017 Volume 5, ISSUE 5, P390-400.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- GINA 2018** Global Initiative for Asthma (międzynarodowa) International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma <http://erj.ersjournals.com/content/43/2/343> [data dostępu 08.10.2018 r.]
- CTS 2017** Canadian Thoracic Society (Kanada) Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/24745332.2017.1395250> [data dostępu: 08.10.2018 r.]
- NCPE 2017** National Centre for Pharmacoeconomics <http://www.ncpe.ie/drugs/reslizumab-cinquaero/> [data dostępu: 08.10.2018 r.]
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma <https://www.nice.org.uk/guidance/ta479> [data dostępu: 08.10.2018r.]
- SEPAR 2015** Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (Hiszpania) Guidelines for Severe Uncontrolled Asthma <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1579212915000774?via%3Dihub> [data dostępu: 08.10.2018 r.]
- SMC 2017** Scottish Medicines Consortium <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/reslizumab-cinquaero-resubmission-123317/> [data dostępu: 08.10.2018r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Cinquaero** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cinquaero https://www.ema.europa.eu/documents/overview/cinquaero-epar-summary-public_pl.pdf [data dostępu: 25.09.2018 r.]
- AWA**
OT.4331.25.2018 Fasenna (benralizumab we wskazaniu: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J.45) Warszawa, wrzesień 2018
- Briggs 2001** Briggs A.H., B.J. O'Brien, *The death of cost-minimization analysis?*, *Health Econ.* 2001 Mar;10(2):179-84
- Ikar PRO** <https://ikarpro.pl/pl/#/> [data dostępu: 11.10.2018]

15. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego