

Opinia nr 30/2020

z dnia 12 marca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Fasenra (benralizumab) we wskazaniu zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Fasenra (benralizumab) we wskazaniu zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Fasenra (benralizumab) we wskazaniu zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne II fazy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii podawanym podskórnie benralizumabem w leczeniu zespołu hipereozynofilowego potwierdzonego przewlekłą eozynofilią (Kuang 2019).

Bezwzględna redukcję liczby eozynofili o 50% po 12 tygodniach od rozpoczęcia badania uzyskano u 9 na 10 pacjentów w grupie otrzymującej benralizumab (BEN) oraz u 3 na 10 pacjentów w grupie otrzymującej placebo (PLC). Po drugiej części badania, w której wszystkim uczestnikom podawano benralizumab, zaobserwowano odpowiedź kliniczną i hematologiczną u 17 z 19 pacjentów, która utrzymywała się przez 48 tygodni u 14 z 19 pacjentów. U 9 z 14 pacjentów możliwe było odstępianie od leczenia podstawowego.

Zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w BEN jak i PLC. Dla produktu Fasenra nie zarejestrowano bardzo często występujących działań niepożądanych. Z działań niepożądanych występujących do często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: zapalenie gardła, reakcje nadwrażliwości, ból głowy, gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Terapia benralizumabem w ocenianym wskazaniu jest wymieniana przez rekomendacje WHO 2019 jednocześnie wskazując, że leczenie HES jest nadal badane.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Fasentra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka a 30 mg/ml we wskazaniu: zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z informacjami umieszczonymi w zleceniu MZ, dotychczasowe leczenie obejmowało glikokortykosteroidy systemowo i wziewnie, mepolizumab oraz leki rozszerzające oskrzela.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zespół hipereozynofilowy (HES) stanowi rzadką i niejednorodną grupę zaburzeń, definiowaną jako utrzymująca się i wyraźna eozynofilia we krwi i/lub eozynofilia tkankowa związana z szerokim zakresem objawów klinicznych odzwierciedlających uszkodzenie tkanek/narządów wywołane przez eozynofile (Roufosse 2015). Zespół hipereozynofilowy można zdefiniować po spełnieniu 3 kryteriów:

- Bezwzględna liczba eozynofiliów we krwi obwodowej $>1500/\mu\text{l}$ stwierdzona dwukrotnie w odstępie ≥ 1 miesiąca.
- Uszkodzenie i/lub dysfunkcja narządu z wyraźnymi naciekami tkankowymi eozynofiliów i/lub rozległymi złogami białek eozynofiliów oraz ≥ 1 kryterium z następujących: włóknienie (w płucach, sercu, przewodzie pokarmowym, skórze i in.), zakrzepica z zatorowością lub bez niej, skórny (lub śluzówkowy) rumień, obrzęk, obrzęk naczyńioruchowy, owrzodzenie, świąd lub wyprysk, neuropatia obwodowa lub ośrodkowa z przewlekłym lub nawracającym ubytkiem neurologicznym, zajęcie innych narządów (np. wątroba, trzustka, nerki).
- Wykluczenie innych zaburzeń jako głównej przyczyny uszkodzenia narządu

Przyczyny eozynofilii są liczne, ale podzielone są na trzy główne kategorie – wtórne (reaktywne), pierwotne i idiopatyczne (BSH 2017). Zespół hipereozynofilowy może przyjmować formę idiopatyczną lub limfocytową (wtórną).

Wariant limfocytowy HES (L-HES) jest spowodowany ekspansją wyraźnie klonalnych lub fenotypowo nieprawidłowych limfoidalnych komórek T we krwi obwodowej z wtórną, reaktywną eozynofilią, bez jawnej choroby limfoproliferacyjnej. Obecnie nie ma kryteriów diagnostycznych, a diagnoza opiera się na wykazaniu nieprawidłowej populacji komórek T za pomocą cytometrii przepływowej. Niektóre przypadki L-HES zawierają rearanżację genu receptora komórek T, ale sama rearanżacja nie jest wystraszająca do postawienia diagnozy L-HES (BSH 2017). Rozpoznanie idiopatycznego HES wymaga wykluczenia wszystkich pierwotnych i wtórnych przyczyn hipereozynofilii, a także hipereozynofilii w wariacie limfocytów. Współczesna definicja HES jest pozostałością po historycznych kryteriach nakreślonych przez Chusida i współpracowników w 1975 roku: bezwzględna liczba eozynofili wynosi $>1,5 \times 10^9/\text{L}$ przez ponad 6 miesięcy, a uszkodzenie tkanki jest obecne.

Częstość występowania HES nie jest dobrze scharakteryzowana. Korzystając z Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób Onkologicznych (wersja 3) i kodując 9964/3 (HES, w tym przewlekła białaczka eozynofilowa), baza danych Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) z lat 2001-2005 podała, że współczynnik zachorowalności dostosowany do wieku wynosił około 0,036 na 100 000.

Chociaż zwykle diagnozowane w wieku pomiędzy 20 a 50, idiopatyczna hipereozynofilia lub przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) może powstać w skrajnym wieku. Rzadkie przypadki są opisane u niemowląt i dzieci. W bazie danych SEER zawierającej informacje o 131 incydentach w latach 2001-2005 stosunek liczby mężczyzn do kobiet wynosił 1,47, a współczynnik ten rósł wraz z wiekiem

do najwyższego poziomu między 65 a 74 lat. Z nieznanymi przyczynami przeważająca większość pacjentów z fuzją FIP1L1-PDGFR lub mieloproliferacyjnymi wariantami HES to mężczyźni, podczas gdy inne podtypy eozynofilii nie wykazują wyraźnych różnic ze względu na płeć (WHO 2019).

Rokowanie w HES zależy od stopnia uszkodzenia narządu. W bardzo ciężkich przypadkach HES może prowadzić do zgonu. W 1975 r. tylko 12% pacjentów z HES przeżywało trzy lata, obecnie ponad 80% pacjentów z HES przeżywa co najmniej pięć lat (AAAA 2020).

Opinie ekspertów wskazują, że leczenie w istotny sposób wpływa na wydłużenie życia chorego, jednak u części chorych występuje postać oporna na leczenie. Progresa choroby prowadzi do uszkodzenia narządów i zwiększa prawdopodobieństwo przedwczesnego zgonu.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Dodatkowo informacja o wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych oraz brak szczegółowej informacji dotyczącej podtypu HES w opisie pacjenta wskazują, że alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Benralizumab jest humanizowanym, defukozylowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) skierowanym przeciwko eozynofilom. Wiąże się on, z wysokim powinowactwem i swoistością, z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5R α). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofilów i bazofilów. Brak fukozy w domenie Fc benralizumabu skutkuje wysokim powinowactwem do receptorów Fc γ RIII na immunologicznych komórkach efektorowych, np. komórkach NK (ang. *natural killer*). Prowadzi to do apoptozy eozynofilów i bazofilów w mechanizmie wzmożonej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC), co łagodzi zapalenie eozynofilowe.

Leczenie benralizumabem prowadzi do niemal całkowitej deplecji eozynofilów we krwi w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki, która utrzymuje się przez cały okres leczenia. Deplecji eozynofilów we krwi towarzyszy zmniejszenie ilości białek ziarnistości eozynofilów (eosinophil granule protein) neurotoksyny eozynofilowej (eosinophil derived neurotoxin, EDN) w surowicy oraz białka kationowego eozynofilów (ang. eosinophil cationic protein, ECP), a także zmniejszenie liczby bazofilów we krwi.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Fasentra jest wskazany w „*podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β -mimetykami*”.

Terapia zespołów hipereozynofilowych nie stanowi wskazania zarejestrowanego dla leku Fasentra.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano publikację Kuang 2019 opisującą jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne II fazy (NCT02130882). Okres obserwacji wyniósł 48 tygodni. W badaniu interwencją było podskórne podanie benralizumabu w dawce 30 mg/4 tyg, zaś komparator stanowiło placebo. Interwencja w badaniu jest zgodna z interwencją we wniosku MZ.

Do badania włączono 20 pacjentów z różnymi postaciami HES, którzy w przeszłości byli nieskutecznie leczeni z wykorzystaniem różnych schematów, z czego trzech pacjentów przyjmowało mepolizumab (zgodność z populacją ze zlecenia MZ).

Celem badania była ocena skuteczności benralizumabu w redukowaniu eozynofilii u pacjentów z HES (postać PDGFR-negatywna). Do badania włączano pacjentów z HES potwierdzonym w wywiadzie. Ze względu na fakt stosowania aktywnego leczenia, do badania włączano pacjentów objawowych z poziomem eozynofilii z ≥ 1000 komórek/mm³. Badanie składało się z 3 następujących po sobie etapów:

- 12-tygodniowej części badania porównującej benralizumab z placebo, przebiegającej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem,
- 12-tygodniowej otwartej części badania,
- 24-tygodniowej przedłużonej otwartej części badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym uzyskanie 50% redukcji bezwzględnej liczby eozynofilii (AEC, ang. *absolute eosinophil count*) we krwi obwodowej w pomiarze dokonywanym po 12 tyg. od rozpoczęcia badania.

Skuteczność

W badaniu Kuang 2019, w trakcie okresu z randomizacją, pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u większej liczby pacjentów w grupie leczonej benralizumabem (BEN) niż w grupie placebo (PLC) (90% vs 30%, $p=0,02$). W trakcie trwania części otwartej badania odpowiedź kliniczna i hematologiczna na leczenie benralizumabem była obserwowana u 17 spośród 19 pacjentów (89%) i utrzymywała się przez 48 tygodni u 14 z 19 pacjentów (74%). W późniejszej fazie badania można było odstąpić od leczenia podstawowego u 9 spośród 14 pacjentów (64%). Eozynofilia szpiku kostnego i tkanek została również zahamowana w trakcie leczenia benralizumabem. Leczenie podstawowe można było zredukować na podstawie manifestacji objawów klinicznych począwszy od 13 tygodnia trwania badania. W 48 tygodniu u 9 z 14 pacjentów BEN można było odstawić leki stosowane w terapii podstawowej, a 7 spośród tych 9 pacjentów było w stabilnym stanie otrzymując wyłącznie benralizumab.

W 12 tygodniu u wszystkich pacjentów w BEN została znacząco zmniejszona liczba eozynofilii w szpiku kostnym zarówno w odniesieniu do wartości początkowych ($p=0,004$), jak i w porównaniu do PLC ($p=0,04$). Podobnie z poziomem bazofili – zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie poziomu bazofili w szpiku kostnym w BEN w porównaniu do poziomu wyjściowego ($p=0,002$), jak i w porównaniu do PLC ($p<0,001$), a także we krwi (BEN vs PLC $p=0,014$).

W 12 tygodniu badania na podobnym poziomie do wyjściowego, zarówno w BEN jak i PLC, pozostała liczba komórek tucznych (BEN vs PLC $p=0,62$) oraz poziom tryptazy w surowicy (BEN vs PLC $p=0,26$).

Próbki tkanek pozyskane w 24 tygodniu badania (52 próbki pochodzące z biopsji przewodu pokarmowego wykonanych u 7 pacjentów z eozynofilią przewodu pokarmowego) wskazywały na niemal całkowitą redukcję poziomu eozynofilii (≤ 3 eozynofili w polu widzenia). Barwienie immunohistochemiczne peroksydazy eozynofilowej (anti-EPX) potwierdziło brak eozynofilii w próbkach pozyskanych od 2 pacjentów.

Ponadto wśród pacjentów, u których choroba przebiegała z zajęciem układu pokarmowego ($n=7$), w 24 tygodniu leczenia AEC zredukowano do poziomu 0 komórek/mm³ (Kuang 2018).

Wykonane w 24 tygodniu płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe u jednego pacjenta z eozynofilowymi naciekami płucnymi wykazało ustąpienie eozynofilii w trakcie przyjmowania przez pacjenta benralizumabu. U dwóch pacjentów z objawami eozynofilii dotyczącymi skóry wykonano biopsję przed i w trakcie trwania badania – u obu pacjentów nie zaobserwowano eozynofilii w pobranych próbkach, a wysypka ustąpiła w trakcie terapii benralizumabem.

Spośród 3 pacjentów, którzy w ramach wcześniejszej terapii otrzymywali mepolizumab, u jednego pacjenta (postać idiopatyczna HES) zaobserwowano odpowiedź, u jednego pacjenta nie zaobserwowano odpowiedzi (mieloidalna postać HES), a jednej pacjent (idiopatyczna postać HES) został wyłączony z badania (w części badania związanej z randomizacją był w grupie PLC).

Eksperti w swoich opiniach powołują się na wyniki przytoczonego dane literaturowe dotyczące opisanego powyżej badania. Jednocześnie wskazują na planowane na lata 2020-2023 badanie kliniczne III fazy Natron (NCT04191304), które ma dostarczyć danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

Bezpieczeństwo

W trakcie badania łącznie zgłoszono 238 zdarzenia niepożądane. Ich liczba (włączając w to poziom 3) była podobna w ramionach BEN i PLC. W trakcie trwania badania nie zarejestrowano żadnego zgonu, a żaden z pacjentów nie przestał przyjmować benralizumabu z powodu zdarzenia niepożądanego.

Dodatkowo w ciągu 6 godzin od podania pierwszej dawki benralizumabu ośmiu pacjentów doświadczyło objawów takich jak gorączka, dreszcze, nudności i zmęczenie. Zdarzenia te były samoograniczające się oraz nie powtórzyły się przy podaniu kolejnej dawki.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z danymi pochodzącymi z ChPL Fasentra łącznie 2 514 pacjentów, spośród których u 1 663 występowała ciężka niekontrolowana astma eozynofilowa, otrzymało leczenie benralizumabem w ramach badań klinicznych trwających od 48 do 56 tygodni.

Dla produktu Fasentra nie zarejestrowano bardzo często występujących działań niepożądanych. Natomiast do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Fasentra należą: zapalenie gardła, reakcje nadwrażliwości, ból głowy, gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

W części dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania zaznaczono, że po podaniu benralizumabu występowały ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowano przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA w okresie kwiecień-czerwiec 2019. Obejmują one występowanie choroby grypopodobnej oraz półpaśca. FDA ocenia, że należy dokonać działań regulacyjnych w tym zakresie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie z wniosku MZ nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Fasentra. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Benralizumab jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β -mimetykami. Ogólnie zakres działania benralizumabu uważa się za umiarkowany, ale korzyści przewyższają ryzyko tego leczenia, biorąc pod uwagę jego niską toksyczność, jak wykazano w badaniach klinicznych, w związku z czym stosunek korzyści do ryzyka został uznany za pozytywny (EMA 2017).

Ograniczenia analizy

W przedstawionym badaniu jedynie trzech uczestników miało w historii leczenia terapię mepolizumabem, zgodnie z wcześniejszym leczeniem populacji określonym zleceniem MZ. W związku z małą liczbą przypadków odpowiadających historii leczenia ze zlecenia wyniki należy interpretować z ostrożnością, gdyż obarczone są wysokim ryzykiem błędu. Ponadto należy podkreślić, że wyniki były sprzeczne w zależności od postaci HES.

Efektywność technologii alternatywnych

Dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii benralizumabem przy zakładanym dawkowaniu wynosi [REDAKTOWANO]. Zgodnie z ceną z obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 koszt ten wyniesie 30 958,20 zł brutto [REDAKTOWANO].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Eksperti wskazują na brak rejestrów oraz wiarygodnych danych statystycznych i szacują populację docelową na około 5-10 pacjentów rocznie.

Przyjmując założenie, że z terapii skorzystałoby 5-10 pacjentów, koszt jaki płatnik publiczny musiałby ponieść w celu sfinansowania 3-miesięcznej terapii dla tej grupy chorych wynosiłby:

- wg ceny z wniosku MZ: [REDAKTOWANO]
- wg ceny z obwieszczenia: od 154 791,00 do 309 582,00 zł brutto

Ograniczenia

Z uwagi na brak obiektywnych danych, wskazana przez ekspertów wielkość populacji stanowi oszacowanie, przez co istnieje ryzyko rozbieżności względem stanu faktycznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje i wytyczne kliniczne odnoszące się do przedmiotowego problemu zdrowotnego następujących organizacji i towarzystw naukowych:

- WHO 2019 – World Health Organization
- BSH 2017 – British Society for Haematology Guideline
- NCI 2019 – National Cancer Institute

Tematykę stosowania benralizumabu w zespole hipereozynofilowym poruszają jedynie rekomendacje WHO 2019. Wytyczne wskazują, że zastosowanie przeciwciał monoklonalnych do leczenia HES jest nadal badane.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 12.02.2020 (znak pisma: PLD.4530.286.2020.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: leku Fasenra, Benralizumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka à 30 mg/ml we wskazaniu: zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki

zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 58/2020 z dnia 9 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Fasenra (benralizumab) we wskazaniu: zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72) oraz raportu WT.422.1.2020 „Fasenra (benralizumab) we wskazaniu zespół hipereozynofilowy. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych” z dnia 4 marca 2020.