

## Opinia nr 84/2020

z dnia 15 lipca 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Fasenra (benralizumab) we wskazaniu: eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82), 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 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Fasenra (benralizumab) we wskazaniu: eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82), 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: eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ramach oceny skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki badania RCT o akronimie SOLANA (Panettieri 2020), w którym porównywano benralizumab z placebo w populacji pacjentów z ciężką astmą o fenotypie eozynofilowym. Ponadto powołano się na wyniki oceny leku Fasenra z 2018 r. w ramach wniosku refundacyjnego u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową.

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego benralizumabu z mepolizumabem przeprowadzonego w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla leku Fasenra odnotowano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie analizowanych punktów końcowych dotyczących: zaostrzenia astmy; zaostrzenia astmy wymagającego wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizację; zmiany wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV1) – przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; czasu do pierwszego zaostrzenia astmy; zmniejszenia dawki doustnych GKS  $\geq 50\%$ ;

zmniejszenia dawki doustnych GKS o 100% oraz zastosowania doustnych GKS w dawce  $\leq 5$  mg/dobę.

Warto podkreślić, że zgodnie z wnioskiem w przypadku ocenianej populacji okres od zastosowania ostatniej dawki leku (omalizumabu) jest krótszy niż 6 miesięcy, co powoduje, że pacjenci nie kwalifikują się do istniejącego programu lekowego. Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono badań, w których opisano by okres przerwy między zastosowaniem omalizumabu a benralizumabu jako krótszy niż 4 miesiące lub 5 okresów półtrwania.

Mając jednak na względzie opinie ekspertów, korzyści zdrowotne z zastosowania terapii będą wyższe niż ryzyko z tym związane pod warunkiem, że pacjent został właściwie zakwalifikowany do terapii.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Fasentra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka 30 mg/ml, we wskazaniu: eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), 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.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Zgodnie z klasyfikacją kodów ICD-10, kod J.82 to rozpoznanie eozynofilia płucna niesklasyfikowana gdzie indziej.

Astma należy do chorób heterogenicznych, charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakterystycznymi objawami choroby są: przewlekłe zapalenie 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 z okresami zaostrzeń i rzadziej remisji. Astma oskrzelowa stanowi obecnie najczęstszą przewlekłą chorobę wśród dzieci oraz dorosłych poniżej 40 r.ż.

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

Badania przeprowadzone w 2008 roku wykazały, że liczba przypadków astmy ogółem wyniosła ponad 900 tys. Z każdym ich rokiem liczba wzrastała, aż do 2012, gdy odnotowano około 20 tys. spadek liczby chorych.

Według WHO na świecie znajduje się obecnie około 300 milionów ludzi cierpiących na astmę. Częstość występowania ciężkiej astmy jest szacowana na 2,4-10%.

Astma jest rzadką przyczyną śmierci. Regularne zażywanie leków i należyte kontrolowanie występowania objawów minimalizuje ryzyko zgonu. Obecnie szacuje się, że astma jest 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. W opiniach ekspertów klinicznych jako skutki następstw ocenianej choroby wskazuje się: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia

## **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione wytyczne kliniczne u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą o fenotypie eozynofilowym sugerują dodanie przeciwciała monoklonalnego przeciwko interleukinie 5 do dotychczasowego leczenia (wymieniono: mepolizumab, reslizumab oraz benralizumab).

W opinii jednego z ekspertów klinicznych terapię alternatywną stanowi leczenie ciężkiej astmy innymi przeciwciałami monoklonalnymi: omalizumabem (anty-IgE) oraz mepolizumabem (anty-IL-5).

Zgodnie z ocenianym wnioskiem w populacji pacjentów stosowano dotychczas leczenie omalizumabem, natomiast reslizumab nie podlega refundacji w Polsce. Zatem w analizowanym przypadku, mając na uwadze fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne), omalizumab i reslizumab nie stanowią komparatora dla ocenianej technologii.

Aktualnie lek Fasentra (benralizumab) finansowany jest w ramach programu lekowego B.44. Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82). Warto zaznaczyć, że zapisy programu lekowego B44 nie wykluczają możliwości zastosowania jednego leku po drugim, wskazują natomiast na 6-miesięczną przerwę między kolejnymi lekami biologicznymi. Natomiast w przypadku ocenianej populacji okres od zastosowania ostatniej dawki leku jest krótszy niż 6 miesięcy, tym samym pacjenci nie kwalifikują się do istniejącego programu lekowego.

Podsumowując, mając na uwadze fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) oraz uwzględniając dotychczasowe leczenie i utratę kontroli na chorobą oraz postępującą szybko utratę funkcji płuc mimo leczenia, aktualny stan refundacyjny w Polsce, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych przyjęto, że dla ocenianej technologii lekowej prawdopodobną technologią alternatywną będzie mepolizumab.

## **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 $\alpha$ ). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofilów i bazofilów. Brak fukozy w domenie Fc benralizumabu skutkuje wysokim powinowactwem do receptorów Fc $\gamma$ RIII na immunologicznych komórkach efektorowych, 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Fasentra wskazaniem rejestracyjnym leku jest podtrzymujące leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ -mimetykami.

Wskazanie wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA.

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

Warto podkreślić, że produkt leczniczy Fasentra był już oceniany w Agencji w 2018 r. w populacji pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową w ramach wniosku refundacyjnego. Aktualnie lek jest refundowany w ramach programu lekowego „B.44 leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”. Mając na uwadze powyższe w ramach niniejszej oceny przedstawiono skrótowo wyniki uprzedniej analizy oraz przeprowadzono

aktualizacyjne wyszukiwanie nowych dowodów, opublikowanych po dacie poprzedniego wyszukiwania (10.09.2018).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono badanie o akronimie SOLANA dotyczące wnioskowanej technologii:

- SOLANA (Panettieri 2020, NCT02869438) – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy IIIb. Nie przedstawiono informacji nt. hipotezy badawczej. W badaniu porównywano benralizumab (BEN) z placebo (PLC) u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową w wieku 18-75 lat. Liczba pacjentów wynosiła odpowiednio w grupie BEN n=118, w grupie PLC n=115. Okres obserwacji wynosił 16 tygodni. Kryteria włączenia do badania obejmowały: zdiagnozowaną ciężką astmę wymagającą leczenia wziewnymi kortykosteroidami (ICS)/LABA przez  $\geq 30$  dni przed włączeniem, liczbę eozynofili w krwi obwodowej  $\geq 300/\mu\text{l}$ , przynajmniej dwa zaostrzenia astmy wymagające systemowej terapii kortykosteroidami, tymczasowe zwiększenie dawki podtrzymującej kortykosteroidów doustnych w ciągu 12 miesięcy przed rekrutacją, pre-BD FEV1  $< 80\%$ , udokumentowaną odwracalną post-BD FEV1  $\geq 12\%$  oraz  $\geq 200$  ml.,  $\geq 1,5$  punktu w skali ACQ-6.

W badaniach włączonych do analizy zastosowano następujące skale i kwestionariusze:

- ACQ-6 – (ang. *Asthma Control Questionnaire*) kwestionariusz oceniający stopień kontroli objawów astmy, w wersji zawierającej 6 pytań. Wynik powyżej 1,5 pkt w niniejszej skali wskazuje na brak kontroli astmy. Niższy wynik oznacza lepszą kontrolę objawów.
- SGRQ – (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*) kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego Jest narzędziem oceniającym jakość życia w następujących domenach: objawy, aktywność oraz wpływ na jakość życia. Poprawę oznacza wynik malejący.
- ACQ-5 – (ang. *Asthma Control Questionnaire*) kwestionariusz oceniający stopień kontroli objawów astmy, w wersji zawierającej 5 pytań. Wynik powyżej 1,5 pkt w niniejszej skali wskazuje na brak kontroli astmy. Niższy wynik oznacza lepszą kontrolę objawów.
- AQLQ – (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*) kwestionariusz oceny jakości życia z astmą. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

#### Skuteczność kliniczna

#### Podsumowanie kluczowych informacji i wniosków dot. skuteczności klinicznej w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla leku Fasena

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

Porównanie pośrednie BEN+BSC vs MEP+BSC wykazało brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie analizowanych punktów końcowych dotyczących: zaostrzenia astmy; zaostrzenia astmy wymagającego wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizację; zmiany wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV1) – przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; czasu do pierwszego zaostrzenia astmy; zmniejszenia dawki doustnych GKS  $\geq 50\%$ ; zmniejszenia dawki doustnych GKS o 100% oraz zastosowania doustnych GKS w dawce  $\leq 5$  mg/dobę.

Stosowanie zarówno benralizumabu jak i mepolizumabu dodanych do standardowej terapii przeciwastmatycznej w ocenianej populacji pacjentów skutkuje statystycznie istotną poprawą

w zakresie: kontroli objawów wg skali ACQ-6 Score (w przypadku badań dla BEN) i skali ACQ-5 Score (w przypadku prób klinicznych dla MEP) oraz jakości życia wg skali AQLQ (BEN) i SGRQ (MEP).

#### Badanie SOLANA (Panettieri 2020)

W badaniu jako pierwszorządowy punkt końcowy oceniano zmianę w zakresie pre-BD FEV1 (przed przyjęciem leku rozszerzającego oskrzela, ang. *prebronchodilator*); w dniach 28, 56 oraz 84 w porównaniu do początkowego poziomu metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares*, LS).

Zgodnie z wynikami badania raportowano numeryczną poprawę w zakresie ww. punktu w obu grupach na końcu leczenia (ang. *end of treatment*, EOT – dzień 84) względem początkowych wartości.

Leczenie BEN w dawce 30 mg spowodowało poprawę w stosunku do wartości początkowej pre-BD FEV1 w porównaniu z PLC (średnia różnica zmian LS 57 ml [95% CI, -22 do 135]; przy czym wynik nie osiągnął istotności statystycznej. W 56. dniu zaobserwowano duży efekt placebo, co zdaniem autorów badania mogło mieć wpływ na średnią efektu leczenia w dniach 28–84.

Oszacowana mediana czasu do osiągnięcia zmiany o 150 ml w pre-BD FEV1 była krótsza wśród pacjentów przyjmujących BEN w porównaniu do grupy PLC i wyniosła odpowiednio 13 vs 49 dni. Dla zmiany 200 ml w pre-BD FEV1 mediana wynosiła 36 dni w grupie BEN vs >84 dni w grupie PLC.

W badaniu oceniano także punkty końcowe dotyczące jakości życia pacjentów.

Leczenie benralizumabem wykazało klinicznie i statystycznie znaczącą poprawę w kontroli astmy i jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenionej odpowiednio na podstawie wyników ACQ-6 i SGRQ.

Poprawa nastąpiła przy pierwszej ocenie po rozpoczęciu leczenia (odpowiednio w dniu 14 i dniu 28 dla wyników ACQ-6 i SGRQ), utrzymywała się w czasie i pozostała istotna w okresie leczenia w porównaniu z placebo. Raportowana przez pacjentów kontrola astmy mierzona przez średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowej wyniku ACQ-6 w dniach 28, 56 i 84 poprawiła się po zastosowaniu benralizumabu w porównaniu z placebo i wyniosła dla BEN vs PLC -0,395 (95% CI: -0,603 do -0,188). Poprawa w ACQ-6 była widoczna w każdym dniu oceny względem wartości początkowej (dzień 14, 28, 56, 84; wszystkie wartości dla różnic LSM były istotne statystycznie). Odsetek pacjentów, u których obserwowano odpowiedź w dniu 84 był istotnie statystycznie wyższy w grupie BEN i wyniósł 81% (95 pacjentów) oraz 63% (73 pacjentów) w grupie PL – szansa wystąpienia (ang. *odds ratio*, OR) ww. punktu końcowego była 2,54 razy większa w grupie BEN vs PLC; OR=2,54, 95% CI: (1,35-4,76).

Wpływ choroby na ogólne zdrowie pacjenta mierzono zmianą wyniku punktowego kwestionariusza SGRQ względem wartości początkowej. Stan ten poprawiał się po zastosowaniu benralizumabu w porównaniu do placebo (dla dni 28, 56, 84; wszystkie wartości dla różnic LSM były istotne statystycznie). Średnia zmiana względem wartości początkowej dla BEN vs PL wyniosła -7,257 (95% CI: -11,133 do -3,380). Odsetek pacjentów, u których obserwowano odpowiedź w dniu 28 był istotnie statystycznie wyższy w grupie BEN i wyniósł 79% (93 pacjentów) oraz 62% (71 pacjentów) w grupie PL (95% CI: 1,33-4,37, wskazano wartość parametru p-value, p=0,0039). Natomiast w dniach 56 oraz 84 nie było istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie.

#### Skuteczność praktyczna według opinii ekspertów klinicznych

W opinii jednego z ekspertów klinicznych „oceniona technologia lekowa jest bardzo skuteczna w ściśle określonej grupie pacjentów na ciężką astmę eozynofilową. Kryteria włączenia i wyłączenia do leczenia zostały określone w opisie programu. Pogląd ten opieram o wieloletnie doświadczenie w prowadzeniu chorych na astmę ciężką i kierowanie w przeszłości zespołem koordynacyjnym”.

W opinii innego eksperta klinicznego „zmiana leku biologicznego na inny bezpośrednio po stwierdzeniu niepowodzenia bądź zakończenia dotychczasowej terapii astmy może zmniejszać częstość zaostrzeń oraz prawdopodobieństwo hospitalizacji bądź wizyt w oddziale ratunkowym w powodu zaostrzenia. Pozwala także na redukcję dawek doustnych glikokortykosteroidów i w związku z tym, zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia objawów niepożądanych ogólnoustrojowej steroidoterapii.

Stosowanie innego schematu leczenia biologicznego w przypadku niepowodzenia dotychczasowej terapii może pozwolić na redukcję kosztów ponoszonych przez płatnika w związku z leczeniem zaostriżeń oraz powikłań steroidoterapii.”

#### *Bezpieczeństwo*

#### Podsumowanie kluczowych informacji i wniosków dot. analizy bezpieczeństwa przedstawionych w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla leku Fasentra

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

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

#### Badanie SOLANA (Panettieri 2020)

Spośród 233 pacjentów, którzy otrzymali leczenie, 228 (98%) ukończyło badanie. Dwóch pacjentów z grupy benralizumabu przerwało leczenie po otrzymaniu pierwszej dawki z powodu reakcji nadwrażliwości na lek, oraz złego samopoczucia z kołataniem serca.

Zgodnie z wnioskami autorów badania profil bezpieczeństwa w badaniu SOLANA był podobny do obserwowanego we wcześniejszych badaniach. W trakcie badania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs) doświadczyło 115 (49%) pacjentów. Liczba AEs w grupie BEN była niższa niż w grupie PLC, tj. 56 (47%) vs 59 (51%) pacjentów. Najczęstszymi AEs była astma (30 pacjentów, 13%), zapalenie nosogardzieli (14 pacjentów, 6%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (12 pacjentów, 5%). Większość AEs w badaniu były łagodne lub umiarkowane. Nie raportowano zgonów.

Poważne AEs zgłaszało mniej pacjentów z grupy BEN niż z grupy PLC, tj. odpowiednio 1 (1%) vs 7 (6%) pacjentów. Dwóch pacjentów w badaniu, przyjmujących benralizumab, przerwało leczenie z powodu AEs. Przeciwciała przeciwko lekowi wykryto  $\leq 6\%$  pacjentów (7/117 i 2/114 pacjentów odpowiednio dla benralizumabu i placebo), co jak raportują autorzy nie miało wyraźnego wpływu na bezpieczeństwo.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

W ChPL Fasentra najczęściej zgłaszane działania niepożądane w czasie leczenia to ból głowy (8%) i zapalenie gardła (3%). Ponadto w dokumencie zaznaczono, że zgłaszano reakcje anafilaktyczne (częstość nieznana). Do pozostałych występujących często ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych produktu Fasentra należą: gorączka, reakcja w miejscu wstrzyknięcia oraz reakcje nadwrażliwości (zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „pokrzywka”, „pokrzywka grudkowa” i „wysypka”).

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia tj. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – URPL oraz Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* – EMA nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań innych niż opisane w ChPL Fasentra.

Na stronie Agencji ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informację z 2019 roku o potencjalnym sygnale o poważnym ryzyku (*FDA Adverse Event Reporting*

System – FAERS) związanym z produktem Fasenra (benralizumab), która dotyczyły wystąpienia półpaśca i choroby grypopodobnej. Zamieszczono informację, iż FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ocenianym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących benralizumab z wybranym komparatorem (mepolizumabem). Odnalezione badanie SOLANA spełniające kryteria włączenia jest porównaniem technologii ocenianej do placebo. Brak jest możliwości bezpośredniego przełożenia wyników dla populacji z badania na populację wnioskowaną z uwagi na historię leczenia.
- Zgodnie z wnioskiem w przypadku ocenianej populacji okres od zastosowania ostatniej dawki leku (omalizumabu) jest krótszy niż 6 miesięcy, co powoduje, że pacjenci nie kwalifikują się do istniejącego programu lekowego. Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono badań, w których opisano by okres przerwy między zastosowaniem omalizumabu a benralizumabu jako krótszy niż 4 miesiące lub 5 okresów półtrwania.

Ponadto do najistotniejszych ograniczeń analizy klinicznej przeprowadzonej w trakcie oceny wniosku refundacyjnego dla leku Fasenra należą następujące kwestie:

- Porównanie z technologią alternatywną jest porównaniem pośrednim;
- Brak odnalezionych badań dot. skuteczności praktycznej benralizumabu;
- Z uwagi na heterogeniczności badań uwzględnionych w analizie klinicznej, nie było możliwe wykonanie metaanalizy wszystkich włączonych badań.
- Wszystkie włączone do analizy badania dotyczące skuteczności benralizumabu miały określone w warunkach rekrutacji do badania kryterium wyłączenia: zastosowanie omalizumabu lub ocenianego leku biologicznego przez 4 miesiące, lub 5 okresów półtrwania leku przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu. Według informacji podanych w ChPL Xolair (omalizumab) okres półtrwania omalizumabu wynosi ok. 26 dni (pięciokrotność tego okresu daje 130 dni, tj. 4,3 mies.).

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Brak jest badań bezpośrednio porównujących benralizumab z mepolizumabem. Zatem analizę efektywności technologii alternatywnej (mepolizumabu) przedstawiono na podstawie ChPL Nucala.

Skuteczność mepolizumabu w leczeniu docelowej grupy pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową była oceniana w 3 randomizowanych, prowadzonych w grupach równoległych, badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, trwających od 24 do 52 tygodni, u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. U pacjentów tych, objawy nie były kontrolowane (w poprzedzających 12 miesiącach wystąpiły co najmniej dwa ciężkie zaostrzenia) przy zastosowaniu dotychczasowego leczenia, w tym co najmniej dużych dawek kortykosteroidów wziewnych (ang. *inhaled corticosteroids*, ICS) oraz dodatkowego leczenia podtrzymującego lub wymagali oni podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowo. Dodatkowe leczenie podtrzymujące obejmowało podawanie długo działających agonistów receptora beta2 (LABA), modyfikatorów leukotrienów, długo

działających antagonistów receptora muskarynowego (LAMA), teofiliny i doustnych kortykosteroidów (ang. *oral corticosteroids*, OCS).

Do dwóch badań klinicznych dotyczących zaostrzeń MEA112997 i MEA115588 zakwalifikowano ogółem 1192 pacjentów, 60% stanowiły kobiety, a średnia wieku wynosiła 49 lat (zakres od 12 do 82 lat). Odsetek pacjentów otrzymujących OCS wynosił odpowiednio 31% i 24%. Jako kryterium doboru pacjentów określono występowanie dwóch lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy, wymagających podawania doustnych lub dożylnych kortykosteroidów, w ciągu ostatnich 12 miesięcy i stwierdzenie zmniejszonej czynności płuc na początku badania (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV1 <80% u dorosłych i <90% u młodzieży). U pacjentów biorących udział w badaniu średnia liczba zaostrzeń w poprzednim roku wynosiła 3,6 i średni przewidywany przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV1 wynosił 60%. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie dotychczasowych leków na astmę podczas badań.

Do badania MEA115575 dotyczącego oszczędzającego stosowania doustnych kortykosteroidów ogółem zakwalifikowano 135 pacjentów (55% stanowiły kobiety; średnia wieku wynosiła 50 lat), którzy otrzymywali codziennie OCS (w dawkach od 5 do 35 mg na dobę), duże dawki ICS oraz dodatkowy lek podtrzymujący.

#### Badanie mające na celu ustalenie zakresu dawki optymalnej MEA112997 (ang. Dose-Ranging Efficacy MEA112997; DREAM)

Wyniki trwającego 52 tygodnie, wieloośrodkowego, randomizowanego, prowadzonego w grupach równoległych, badania klinicznego MEA112997, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 616 pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową, wskazują, że mepolizumab znacząco zmniejszył częstość zaostrzeń astmy (definiowanych jako pogorszenie astmy wymagające stosowania doustnych / ogólnoustrojowych kortykosteroidów i (lub) hospitalizacji i (lub) wizyt w oddziale pomocy doraźnej) po podaniu dożylnym w dawkach 75 mg, 250 mg lub 750 mg w porównaniu z placebo.

#### Zmniejszenie liczby zaostrzeń, badanie MEA115588 (MENSA)

MEA115588 było wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych, badaniem klinicznym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu w leczeniu wspomagającym u 576 pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową zdefiniowaną jako eozynofilia we krwi obwodowej z liczbą granulocytów kwasochłonnych większą lub równą 150 komórek/ $\mu$ l w momencie rozpoczynania leczenia lub z liczbą granulocytów kwasochłonnych większą lub równą 300 komórek/ $\mu$ l w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Pacjenci otrzymywali mepolizumab w dawce 100 mg podawany podskórnym, mepolizumab w dawce 75 mg podawany dożylnie lub placebo, raz na 4 tygodnie przez 32 tygodnie.

Zgodne z wynikami badania dla pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie w obu ramionach badania otrzymujących mepolizumab w porównaniu do placebo (wskazano wartość parametru p-value,  $p < 0,001$ ).

#### Zmniejszenie częstości zaostrzeń w zależności od liczby eozynofili we krwi na początku badania

Wyniki analizy łączonej z dwóch badań dotyczących zaostrzeń (MEA112997 i MEA115588) w zależności liczby granulocytów kwasochłonnych we krwi na początku badania wskazują, że częstość występowania zaostrzeń w grupie placebo zwiększała się wraz ze wzrostem liczby eozynofili we krwi mierzonej na początku badania. Zmniejszenie częstości zaostrzeń w grupie otrzymującej mepolizumab było większe u pacjentów z większą liczbą eozynofili we krwi.

#### Badanie dotyczące zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów MEA115575 (SIRIUS)

W badaniu MEA115575 oceniano wpływ podawanego podskórnym mepolizumabu w dawce 100 mg na zmniejszenie podtrzymujących dawek kortykosteroidów doustnych (OCS), wymaganych do utrzymania kontroli astmy u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Liczba granulocytów



kwasochłonnych we krwi obwodowej na początku badania wynosiła  $\geq 150/\mu\text{l}$  lub  $\geq 300/\mu\text{l}$  w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe. Pacjentom podawano mepolizumab lub placebo raz na 4 tygodnie, przez cały okres leczenia. Podczas badania pacjenci kontynuowali stosowanie dotychczasowych leków na astmę, z wyjątkiem OCS, których dawka była zmniejszana co 4 tygodnie w fazie redukcji OCS (tygodnie od 4. do 20.), tak długo, jak kontrola astmy była utrzymana.

Ogółem zakwalifikowano 135 pacjentów (55% stanowiły kobiety, a średnia wieku wynosiła 50 lat), 48% otrzymywało steroidy doustne przez okres co najmniej 5 lat. Na początku badania średnia dawka stanowiła równowartość około 13 mg prednizonu na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było procentowe zmniejszenie dawki dobowej OCS (tygodnie od 20. Do 24.), przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli astmy według zdefiniowanych kategorii zmniejszenia dawki. Zdefiniowane kategorie określały procentowe zmniejszenie dawki prednizonu w zakresie od 90 do 100%, aż do braku zmniejszenia dawki od końca etapu optymalizacji. Porównanie pomiędzy mepolizumabem i placebo było statystycznie istotne (wskazano wartość parametru p-value,  $p=0,008$ ).

Niezaślepienie przedłużone badania dotyczące ciężkiej, odpornej na leczenie astmy eozynofilowej MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) i 201312 (COSMEX).

Długoterminowy profil skuteczności produktu Nucala u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową ( $n=998$ ) leczonych przez okres, którego mediana wynosiła 2,8 roku (zakres od 4 tygodni do 4,5 roku) w niezaślepionych przedłużonych badaniach MEA115666, MEA115661 i 201312 był ogólnie zgodny z 3 badaniami kontrolowanymi placebo.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

W ramach oceny wniosku jako terapię alternatywną przyjęto mepolizumab (produkt leczniczy Nucala), który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.44. Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 82).

Poniżej przedstawiono ocenę konkurencyjności cenowej na podstawie porównania kosztów stosowania wnioskowanego leku z mepolizumabem. Dawkowanie leków przyjęto na podstawie ChPL Fasentra oraz ChPL Nucala.

Zgodnie z wnioskiem koszt 3 miesięcy terapii benralizumabem wynosi: [REDAKTOWANE] brutto i jest [REDAKTOWANE] niż wyliczony na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia (30 958,20 PLN brutto).

Natomiast koszt 3 miesięcy terapii mepolizumabem według obwieszczenia Ministra Zdrowia wynosi: 13 267,8 PLN brutto. Jednak należy pamiętać, że rzeczywista cena leku może być niższa niż wskazana w obwieszczeniu Ministra Zdrowia m.in. z uwagi na możliwość stosowania instrumentów podziału ryzyka.

Zgodnie z zalecanym w ChPL Fasentra dawkowaniem benralizumabu, pierwsze trzy dawki leku należy podać co 4 tygodnie, a następnie co 8 tygodni, co będzie miało wpływ na obniżenie kosztów terapii w kolejnych miesiącach terapii.

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

W celu przeprowadzenia oszacowań w zakresie wpływu finansowania ocenianej technologii na wydatki płatnika publicznego przyjęto następujące założenia:

- Liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie opinii jednego z ekspertów klinicznych na ok. 100 pacjentów.
- W obliczeniach wykorzystano ceny z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz ceny przedstawione w ocenianym wniosku.

Zgodnie z wynikami oszacowań, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie odpowiednio:

- [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu ceny z wniosku,
- 3 095 820 PLN brutto przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Należy jednak podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać potencjalnych, rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do terapii ciężkiej astmy eozynofilowej:

- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) europejskie 2020;
- Global Initiative for Asthma (GINA) międzynarodowe 2020;
- European Respiratory Society / American Thoracic Society (ERS/ATS) europejsko-amerykańskie 2019.

Wytyczne EAACI z 2020 roku wśród leków biologicznych do stosowania w ciężkiej astmie wymieniają m.in. benralizumab.

Zgodnie z wytycznymi GINA z 2020 roku w przypadku rozpoznania ciężkiej astmy u dorosłych i osób dorastających zaleca się m.in. rozważenie dodania leku biologicznego do dotychczas stosowanej terapii (lek przeciwko immunoglobulinie E/lek przeciwko interleukinie 5/receptorowi dla interleukiny 5/lek przeciwko receptorowi dla interleukiny 4).

Wytyczne ERS/ATS z 2019 roku sugerują dodanie przeciwciała monoklonalnego przeciwko interleukinie 5 do dotychczasowego leczenia u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą o fenotypie eozynofilowym (w opisie do odpowiedzi na to pytanie kliniczne zawarto informacje o trzech takich przeciwciałach monoklonalnych, tzn.: mepolizumabie, reslizumabie oraz benralizumabie).

Dodatkowo, na stronie Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) odnaleziono link do wytycznych GINA z 2018 roku. W związku z czym, stanowisko przedstawione w wytycznych GINA 2018 potraktowano jako stanowisko PTA. Zgodnie z wytycznymi PTA/GINA 2018 osoby z ciężką postacią astmy eozynofilowej mogą odnieść korzyści z terapii lekiem przeciwko interleukinie 5 (wymieniono mepolizumab u pacjentów  $\geq 12$  r.ż., reslizumab u pacjentów  $\geq 18$  r.ż.) lub terapii lekiem przeciwko receptorom dla interleukiny 5 (wskazano benralizumab u pacjentów  $\geq 12$  r.ż.).

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.06.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1209.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Fasentra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka 30 mg/ml, we wskazaniu: eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82), 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. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 174/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku

Fasenra (benralizumab) we wskazaniu: eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82) oraz raportu nr OT.422.74.2020 „Fasenra (benralizumab) we wskazaniu: eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82)”, data ukończenia: 8 lipca 2020 r.