



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

**Fasenra (benralizumab)**  
**we wskazaniu:**  
**eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa**  
**eozynofilowa)**  
**(ICD-10: J82)**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.74.2020

Data ukończenia: 8 lipca 2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy.*

**Zakres wyłączenia jawności:** *nie dotyczy.*

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *nie dotyczy.*

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca Pharma Poland 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** *nie dotyczy.*

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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:** *nie dotyczy.*

## Wykaz skrótów

<b>ACQ</b>	ocena kontroli objawów astmy (ang. Asthma Control Questionnaire)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AQLQ</b>	kwestionariusz oceny jakości życia z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire)
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BEN</b>	Benralizumab
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	terapia standardowa
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>EAAIC</b>	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>EOT</b>	zakończenie leczenia (ang. end of treatment)
<b>ERS</b>	European Respiratory Society
<b>FeNO</b>	poziom tlenku azotu
<b>FEV1</b>	pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
<b>FVC</b>	wymuszona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
<b>GETE</b>	ang. Global Evaluation of Treatment Effectiveness scale
<b>GINA</b>	Global Initiative for Asthma
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>ICS</b>	glikokortykosteroidy wziewne (ang. inhaled corticosteroids)
<b>IgE</b>	immunoglobulina klasy E
<b>KK</b>	Konsultant Krajowy
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KW</b>	Konsultant Wojewódzki
<b>LABA</b>	długo działający $\beta$ 2-agoniści/ $\beta$ 2-mimetyki (ang. long acting $\beta$ 2-agonist)
<b>LAMA</b>	długo działający antagonistą receptorów muskarynowych (ang. long acting muscarinic antagonist)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>LS</b>	metoda najmniejszych kwadratów (ang. least-squares)
<b>LSM</b>	średnia najmniejszych kwadratów (ang. least-square mean)
<b>MEP</b>	mepolizumab
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OCS</b>	kortykosteroidy doustne (oral corticosteroids)
<b>PL</b>	placebo
<b>pMDI</b>	inhalator ciśnieniowy (ang. pressurized metered dose inhaler)
<b>post-BD</b>	po przyjęciu leku rozszerzającego oskrzela (ang. post-bronchodilator)

<b>pre-BD</b>	przed przyjęciem leku rozszerzającego oskrzela (ang. prebronchodilator)
<b>PTA</b>	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>RV</b>	objętość zalegająca (ang. residua volume)
<b>SAE</b>	poważne zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SGRQ</b>	Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (ang. St. George's Respiratory Questionnaire)
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 695)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 695).
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	12
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	13
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>14</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	14
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	16
3.2. Dodatkowe informacje.....	19
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>21</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>22</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>32</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>33</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>34</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>36</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	36

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 15 czerwca 2020 r. znak PLD.4530.1209.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 15.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Fasenra** (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 lekowych (RDTL).

Aktualnie lek Fasenra (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).

W 2018 r. w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane (AWA nr: OT.4331.25.2018, nr BIP:144/2018).

Stanowisko Rady Przejrzystości (97/2018) było pozytywne, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia.

Rekomendacja Prezesa Agencji (93/2018) była pozytywna, pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania leku do niższych niż koszty terapii mepolizumabem i pogłębienia mechanizmów dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

**ICD-10: J.82** – eozynofilia płucna niesklasyfikowana gdzie indziej

Astma należy do chorób heterogenicznych charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakterystycznymi objawami dla tej jednostki chorobowej 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%.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni, prof. dr hab. med. Karina Jahnz-Różyk (KK w dz. alergologii) oraz dr hab. n .med. Marcin Kurowski (KW w dz. alergologii dla woj. łódzkiego) jako skutki następstw ocenianej choroby wymienili: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

Ponieważ produkt leczniczy Fasenra był już oceniany w Agencji w populacji pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową, i lek ten 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)”, przedstawiono skrótowo wyniki z poprzedniego raportu AWA Fasenra (nr. OT.4331.25.2018), oraz przeprowadzono wyszukiwanie nowych dowodów.

Do niniejszego opracowania włączono badanie wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy SOLANA (*Panettieri 2020*).

*Podsumowanie kluczowych informacji i wniosków dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa zawartych w AWA Fasenra*

Analizę efektywności klinicznej benralizumabu przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie interwencji ocenianej (benralizumab) w mepolizumabem przez wspólną grupę referencyjną, czyli standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC) na podstawie danych z badań SIROCCO, CALIMA i ZONDA (BEN+BSC vs PL+BSC) oraz SIRUS, MENSA i MUSCA (MEP+BSC vs PL+BSC). Wyniki porównania pośredniego z komparatorem należy traktować z ostrożnością – porównani nie dają 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, tzn.: 1) zaostrzenia astmy; 2) zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizację; 3) zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) – przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; 4) czas do pierwszego zaostrzenia astmy; 5) zmniejszenie dawki doustnych GKS  $\geq 50\%$ ; 6) zmniejszenie dawki doustnych GKS o 100%; 7) zastosowanie doustnych GKS w dawce  $\leq 5$  mg/dobę.

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

### *Bezpieczeństwo*

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 częstotliwości  $\geq 5\%$  w jednej z grup).

Analiza pośrednia dla porównania BEN+BSC vs MEP+ BSC wykazała ponadto, brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie punktów końcowych jak: zgony, utrata pacjentów z badania (z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), wycofanie zgody, inne przyczyny), ciężkie AEs (ogółem, związane z leczeniem), AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, AEs w miejscu infekcji oraz AEs o częstotliwości  $\geq 5\%$  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 częstotnością bardzo zbliżoną w obu porównywanych grupach.

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

### Badanie SOLANA (Panettieri 2020)

#### *Zmiana pre-BD FEV1*

Spośród 233 pacjentów, którzy otrzymali leczenie, 288 (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.

Pierwszorzędowy punktem końcowym oceniającym skuteczność była różnica BEN vs PL w średniej zmianie pre-BD FEV1 w czasie w porównaniu do wartości początkowej. Raportowano numeryczną poprawę w zakresie tego punktu w obu grupach (rysunek poniżej) na końcu leczenia (dzień 84) względem początkowych wartości.

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

#### *Jakość życia*

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, wyniosła dla benralizumabu w porównaniu z placebo  $-0,395$  (95% CI:  $-0,603$  do  $-0,188$ ;  $p = 0,0002$ ).



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  $p \leq 0,012$ ). Średnia zmiana względem wartości początkowej dla BEN vs PL wyniosła -7,257 (95% CI: -11,133 do -3,380;  $p = 0,0003$ ).

### Bezpieczeństwo

Autorzy badania opisują, że profil bezpieczeństwa w badaniu SOLANA był podobny do obserwowanego we wcześniejszych badaniach. Zdarzeń niepożądanych (AEs) w trakcie badania doświadczyło 115 (49%) pacjentów. Ilość AEs w grupie BEN była niższa niż w grupie PL, tj. 56 (47%) vs 59 (51%) pacjentów. Najczęstszym 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. Mniej pacjentów z grupy BEN zgłaszało SAE niż w grupie PL, tj. 1 (1%) vs 7 (6%) pacjentów.

### Relacji 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 rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określili następująco:

- „Korzyści zdrowotne są znaczące, a ryzyko niewielkie pod warunkiem, że pacjent został właściwie zakwalifikowany do terapii [...]” (prof. dr hab. med. K. Jahnz-Różyk - Krajowy Konsultant w dz. alergologii)
- „Relację korzyści zdrowotnych do ryzyka w odniesieniu do leczenia benralizumabem należy ocenić jako korzystną [...]” (dr hab. n. med. M. Kurowski - Konsultant wojewódzki w dz. alergologii)

### Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Poniżej przedstawiono odpowiedzi ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję na pytanie o technologie medyczne, które są obecnie stosowane w Polsce w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, mając na uwadze, że jest to sytuacja, w której zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych:

- prof. dr hab. med. Karina Jahnz-Różyk (Konsultant Krajowy w dz. alergologii): „warto zwrócić uwagę, że w aktualnym opisie programu istnieje konieczność fenotypowania astmy ciężkiej, co jest zgodne z zaleceniami GINA. W praktyce oznacza, to że leków biologicznych nie stosujemy zamiennie. W przedstawionym opisie pacjenta trudno zorientować się, jaki prezentuje fenotyp choroby i dlaczego aktualnie wymaga tak wskazanego leczenia ratunkowego”,

*\*Komentarz analityków Agencji: zapisy programu lekowego B44 nie wykluczają możliwości zastosowania jednego leku po drugim, wskazują natomiast na 6-miesięczną przerwę między kolejnymi lekami biologicznymi*

- dr. hab. n. med. Marcin Kurowski (Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii dla woj. łódzkiego): „leczenie ciężkiej astmy innymi przeciwciałami monoklonalnymi: omalizumabem (anty-IgE) oraz mepolizumabem (anty-IL-5)”.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię 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, dotychczasowe leczenie i utrata kontroli na chorobą oraz postępującej szybko utraty funkcji płuc mimo leczenia, aktualny stan refundacyjny w Polsce, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej prawdopodobną technologią alternatywną będzie mepolizumab.

Skuteczność mepolizumabu w leczeniu docelowej grupy pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową oceniono 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. Wyniki wykazały m. in., że mepolizumab znacząco zmniejszał częstość zaostrzeń astmy w porównaniu z placebo.

### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: [REDAKTOWANE] brutto. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (30 958,20 PLN brutto).



Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania prawdopodobną alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest mepolizumab (produkt leczniczy Nucala). Koszt 3 miesięcy terapii tym lekiem wyniesie: 13 267,8 PLN brutto.

**Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ PLN brutto (wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ) lub 3 095 820 PLN brutto (wg obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.).

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

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 15 czerwca 2020 r. znak PLD.4530.1209.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 15.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Fasenra** (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 lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- od 2010 roku z przerwami pacjent leczony omalizumabem 450 mg co 4 tyg. początkowo z bardzo dobrym efektem. Po każdej przerwie ponowne wprowadzenie leku nie było już tak skuteczne, a w ostatnim roku doszło do utraty kontroli choroby i postępującej szybko utraty funkcji płuc,
- inne stosowane leki: mometazon 800 mcg/d + budesonid 1200 mcg/d + formoterol 36 mcg/d + montelukast 10 mg. Wstawki systemowych glikokortykosteroidów od 64 mg/d przez 14 dni w okresach: styczeń 2019 r., marzec 2019 r., wrzesień 2019 r., grudzień 2019 r., styczeń 2020 r.,
- steroidy systemowe nie zabezpieczają przed zaostrzeniami i rozwojem inwalidztwa oddechowego. Pacjent ma działania niepożądane po steroidach systemowych: trudne do kontroli nadciśnienie tętnicze, atrofię skóry, miopatię, nietolerancję glukozy, chorobę wrzodową żołądka, skłonność do infekcji, kruchość naczyń, pogorszenie widzenia,
- nietolerancja ipratropium, salbutamolu, flutykazonu, cyklozonidu, inhalatorów pMDI i nebulizacji – skurcze oskrzeli, chrypka,
- chory nie został obecnie zakwalifikowany do leczenia omalizumabem<sup>1</sup> w ramach programu lekowego, ponieważ zgodnie z zapisami tego programu wymagana jest 6-miesięczna przerwa w leczeniu biologicznym (ostatnią dawkę omalizumabu pacjent otrzymał w kwietniu br.). W opinii lekarza prowadzącego przerwa byłaby niekorzystna dla pacjenta i zagrażałaby jego zdrowiu i życiu.

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) (komentarz analityków Agencji: początkowo nazwa programu lekowego brzmiała – Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia przedstawione w tym programie lekowym (punkt wspólny dla benralizumabu oraz mepolizumabu):

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

<sup>1</sup> wniosek dotyczy benralizumabu, dlatego analitycy Agencji przypuszczają, że doszło do omyłki pisarskiej i fragment ten dotyczy prawdopodobnie kwalifikacji „do leczenia benralizumabem”.

- wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału,
- wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.

Poniżej przedstawiono kryteria wyłączenia przedstawione w tym programie lekowym (punkt wspólny dla benralizumabu oraz mepolizumabu):

- wystąpienie zaostrzeń astmy (zdefiniowanych jak w pkt. 2. 1. 3) w okresie leczenia mepolizumabem lub benralizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej,
- u pacjentów, którzy przed włączeniem terapii mepolizumabem lub benralizumabem przyjmowali przewlekle systemowe GKS (nieprzerwanie przez minimum 6 miesięcy) brak redukcji dawki tych leków lub redukcja o  $\leq 30\%$ ,
- ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy),
- brak poprawy kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy (wzrost ACQ o  $>$  lub  $= 0,5$  pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem)),
- brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę (spadek miniAQLQ o  $>$  lub  $= 0,5$  pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem)),
- palenie tytoniu,
- niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków,
- podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi,
- wystąpienie któregośkolwiek z przeciwwskazań do stosowania mepolizumabu lub benralizumabu,
- w przypadku stwierdzenia zakażenia pasożytniczego opornego na leczenie- zawiesić leczenie mepolizumabem lub benralizumabem do momentu wyleczenia.

W 2018 r. w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane (AWA nr: OT.4331.25.2018, nr BIP:144/2018). Kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego były m.in.:

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

Stanowisko Rady Przejrzystości (SRP 97/2018) było pozytywne, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia.

Rekomendacja Prezesa Agencji (RPA 93/2018) była pozytywna, pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania leku do niższych niż koszty terapii mepolizumabem i pogłębienia mechanizmów dzielenia ryzyka.

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

**ICD-10: J.82** – eozynofilia płucna niesklasyfikowana gdzie indziej

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

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

[Źródło: AWA nr 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.

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. Istotnym czynnikiem bezpośrednio wpływającym na występowanie astmy w populacji jest miejsce zamieszkania. Czynniki te wpływają na występowanie wszystkich rodzajów astmy. W badaniu z 2014 roku wykazano, że w wielu przypadkach liczba chorych na astmę jest niemal dwukrotnie większa na obszarach miejskich niż na obszarach wiejskich. Najczęściej występującą odmianą astmy jest astma oskrzelowa.

Według WHO na świecie znajduje się obecnie około 300 milionów ludzi cierpiących na astmę. 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 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 nr OT.4331.25.2018]

### Rokowanie

U większości chorych długoterminowe wyniki leczenia są dobre. Regularnie i odpowiednie, 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 ścian 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 do leczenia 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.

[Źródło: AWA nr OT.4331.25.2018]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	prof. dr hab. med. Karina Jahnz-Różyk (KK w dziedzinie alergologii)	dr hab. n. med. Marcin Kurowski (KW w dziedzinie alergologii dla woj. łódzkiego)
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x
Niezdolność do pracy	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x
Obniżenie jakości życia	x	x
Uzasadnienie	„Astma ciężka jest poważnym problemem medycznym. Od 2005 roku zaistniały możliwości terapii tej choroby lekami biologicznymi, które okazały się skuteczne. W Polsce dostępność leków biologicznych jest gwarantowana w programie lekowym (B44, prowadzonym od 2013 roku). Udział w programie pacjenta jest bezpłatny, a ponadto pacjenci są objęci opieką specjalistyczną. Kwalifikacja i realizacja programu odbywa się w 50. Ośrodkach w Polsce. W mojej ocenie program jest prawidłowo prowadzony i zabezpiecza potrzeby pacjentów w zakresie diagnostyki i leczenia astmy ciężkiej”.	„Wyżej wymienione niekorzystne zjawiska należą do konsekwencji przewlekłej, ciężkiej astmy i mogą wystąpić w przypadku nieadekwatnego leczenia przyczynowego bądź w przypadku niepełnej odpowiedzi na leczenie”.

### 2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Fasenera]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka 30 mg/ml,
Wnioskowane wskazanie	Eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82).
Wskazania zarejestrowane	Produkt leczniczy Fasenera jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi $\beta$ -mimetykami.
Wnioskowane dawkowanie	1 ampułkostrzykawka co 4 tygodnie
Droga podania	podskórnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących eozynofilii płucnej (ciężkiej astmy oskrzelowej eozynofilowej) wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.07.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Ponieważ produkt leczniczy Fasenna był już oceniany w Agencji w populacji pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową, i lek ten 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)” (szczegóły w rozdz. 2 niniejszej analizy), analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić skrótowo wyniki z poprzedniego raportu AWA Fasenna (nr. OT.4331.25.2018), oraz przeprowadzić wyszukiwanie nowych dowodów, opublikowanych po 10.09.2018 (tj. data ostatniego wyszukiwania w ww. raporcie).

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z ciężką astmą oskrzelową eozynofilową/eozynofilią płucną	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Benralizumab w dawkowaniu zgodnym ze zleceniem/ChPL	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Istotne klinicznie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Niezgodne ze wskazanymi w kryteriach włączenia (np. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki)
Rodzaj badania (S)	Badania porównawcze skuteczności klinicznej lub praktycznej z komparatorem, z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności Przeglądy systematyczne z metaanalizą	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania jednoramienne</li> <li>• analizy post-hoc</li> <li>• przeglądy niesystematyczne</li> <li>• przeglądy systematyczne z datą odcięcia wyszukiwania przed przeprowadzonym przeglądem systematycznym w AWA Fasenna</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w pełnym tekście,</li> <li>• publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>• publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> <li>• badania porównujące różne dawkowania benralizumabu</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: SOLANA (Panettieri 2020, NCT02869438) wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy.

**Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>SOLANA (Panettieri 2020, NCT02869438)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy IIIb</li> <li>- typ hipotezy: brak informacji,</li> <li>- okres obserwacji: 16 tyg.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 18-75 r.ż.</li> <li>- masa ciała <math>\geq 40</math> kg</li> <li>- zdiagnozowana ciężka astma wymagająca leczenia wziewnymi</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana zakresie pre-BD FEV1 w dniach 28, 56 oraz 84 w porównaniu do początkowego poziomu oceniana metodą</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p>- interwencja: Grupa PLC: placebo Grupa BEN: benralizumab 30mg</p> <p>-inne: schemat dawkowania: co 4 tyg. (dzień 0, dzień 28 ±3 dni, dzień 56 ±3 dni) , zakończenie leczenia w dniu 84 (EOT- ang. end of treatment), wizyta obserwacyjna w dniu 112</p>	<p>kortykosteroidami (ICS)/LABA przez ≥30 dni przed włączeniem</p> <p>- liczba eozynofili w krwi obwodowej ≥300/μl</p> <p>- przynajmniej dwa zaostrzenia astmy wymagające systemowej terapii kortykosteroidami</p> <p>- tymczasowe zwiększenie dawki doustnych w ciągu 12 miesięcy przed rekrutacją</p> <p>- pre-BD FEV1 &lt;80%</p> <p>- udokumentowana odwracalna post-BD FEV1 ≥12% oraz ≥200 ml</p> <p>- ≥1,5 punkta w skali ACQ-6</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <p>- otrzymanie jakiegokolwiek produktu handlowego (np. omalizumabu, mepolizumabu itp.) lub badanego leku biologicznego w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania przed datą uzyskania świadomej zgody, w zależności od tego, który jest dłuższy</p> <p>- obecność klinicznie istotnej choroby płuc innej niż astma,</p> <p>- astma zagrażająca życiu (w ciągu 12 miesięcy przed pierwszą wizytą)</p> <p>- zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające antybiotyków lub leków przeciwwirusowych (w ciągu 30 dni przed pierwszą wizytą)</p> <p>- ≥20% zmiana w średnim pre-BD FEV1 przy randomizacją od średniej z dwóch wcześniejszych wizyt</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa PLC: 115 Grupa BEN: 118</p>	<p>najmniejszych kwadratów (LS)</p> <p><u>Pozostałe*:</u></p> <p>- poziom pre-BD FEV1 w dniach 3, 7 oraz 14</p> <p>- zmiany w czasie w zakresie: pre-BD FEV1, pre-BD FVC, punktacji ACQ-6, punktacji SGRQ</p> <p>- bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane (AEs), poważne AEs (SAEs), zmiany w parametrach laboratoryjnych, elektrokardiogram, parametry życiowe, immunogeniczność</p> <p>- zmiany w dniu EOT w porównaniu do początkowego poziomu w zakresie: liczby eozynofili, wydychanego tlenu azotu,</p> <p>- FEF 25-75% - wymuszony przepływ wydechowcy na poziomie 25-75% FVC w analizie <i>post-hoc</i></p> <p>- zmiana objętości zalegającej (RV) w porównaniu do początkowego poziomu</p>
<p><b>Skróty:</b> ACQ-6 – ocena kontroli objawów astmy ang. Asthma Control Questionnaire; AEs – zdarzenia niepożądane (ang. edverse events); AQLQ - - kwestionariusz oceny jakości życia z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire); BSC – terapia standardowa; EOT – zakończenie leczenia (ang. end of treatment); FEV1 - pierwszosekundowa natężona objętość wydechowca (ang. forced expiratory volume in 1 second); FVC – wymuszona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity); ICS - glikokortykosteroidy wziewne (ang. inhaled corticosteroids); LABA- Długo działający β2-agonisci/β2-mimetyki (ang. long acting β2-agonist); LS – metoda najmniejszych kwadratów (ang. least-squares); post-BD – po przyjęciu leku rozszerzającego oskrzela (ang. post-bronchodilator); pre-BD – przed przyjęciem leku rozszerzającego oskrzela (ang. prebronchodilator); RV – objętość zalegająca (ang. residua volume); SAEs – poważne AEs (ang. serious adverse events); SGRQ – Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (ang. St. George’s Respiratory Questionnaire)</p> <p><b>Skale:</b> ACQ-6 – 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 - Jest narzędziem oceniającym jakość życia w następujących domenach: objawy, aktywność oraz wpływ na jakość życia. Poprawę oznacza wynik malejący. Skale z AWA Fasentra: ACQ-5 - 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- kwestionariusz oceny jakości życia z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire); Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia *W opisie skuteczności niniejszej analizy nie prezentowano wyników analiz <i>post-hoc</i> i analiz w podgrupach (opisane w badaniu jako <i>subgroup</i> oraz <i>substudy</i>)</p>			

### Ograniczenia:

- Nie odnaleziono badań, w których opisano by okres przerwy między zastosowaniem omalizumabu a benralizumabu jako krótszy niż 4 miesiące lub 5 okresów półtrwania.
- Odnalezione badanie SOLANA spełniające kryteria włączenia jest porównaniem technologii ocenianej do placebo.



- Wybrane najistotniejsze ograniczenia analizy klinicznej AWA Fasenra:
  - 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.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### **Podsumowanie kluczowych informacji i wniosków dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa zawartych w AWA Fasenra**

Analizę efektywności klinicznej benralizumabu przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie interwencji ocenianej (benralizumab) w mepolizumabem przez wspólną grupę referencyjną, czyli standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC) na podstawie danych z badań SIROCCO, CALIMA i ZONDA (BEN+BSC vs PL+BSC) oraz SIRUS, MENSA i MUSCA (MEP+BSC vs PL+BSC). Wyniki porównania pośredniego z komparatorem należy traktować z ostrożnością – porównani 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, tzn.: 1) zaostrzenia astmy; 2) zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizację; 3) zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) – przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; 4) czas do pierwszego zaostrzenia astmy; 5) zmniejszenie dawki doustnych GKS  $\geq 50\%$ ; 6) zmniejszenie dawki doustnych GKS o 100%; 7) zastosowanie doustnych GKS w dawce  $\leq 5$  mg/dobę.

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

#### *Bezpieczeństwo*

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 ponadto, brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie punktów końcowych jak: zgony, utrata pacjentów z badania (z powodu zdarzeń niepożądanych (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.

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

Komentarz analityków Agencji: wszystkie włączone w przeglądzie do AWA Fasenra 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, okres półtrwania omalizumabu wynosi ok. 26 dni (pięciokrotność tego okresu daje 130 dni, tj. 4,3 mies.).

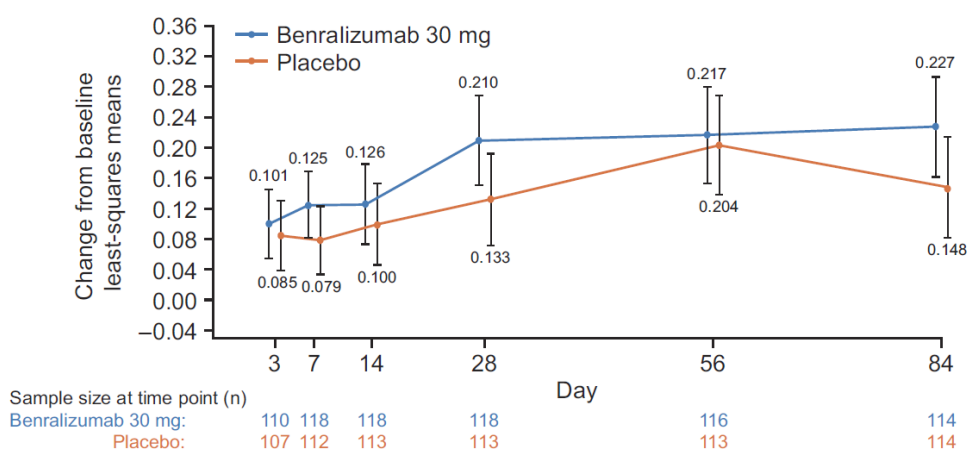
## Badanie SOLANA (Panettieri 2020)

### Zmiana pre-BD FEV<sub>1</sub>

Spośród 233 pacjentów, którzy otrzymali leczenie, 288 (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.

Pierwszorzędowy punktem końcowym oceniającym skuteczność była różnica BEN vs PL w średniej zmianie pre-BD FEV<sub>1</sub> w czasie w porównaniu do wartości początkowym. Raportowano numeryczną poprawę w zakresie tego punktu w obu grupach (rysunek poniżej) na końcu leczenia (EOT – dzień 84) względem początkowych wartości.

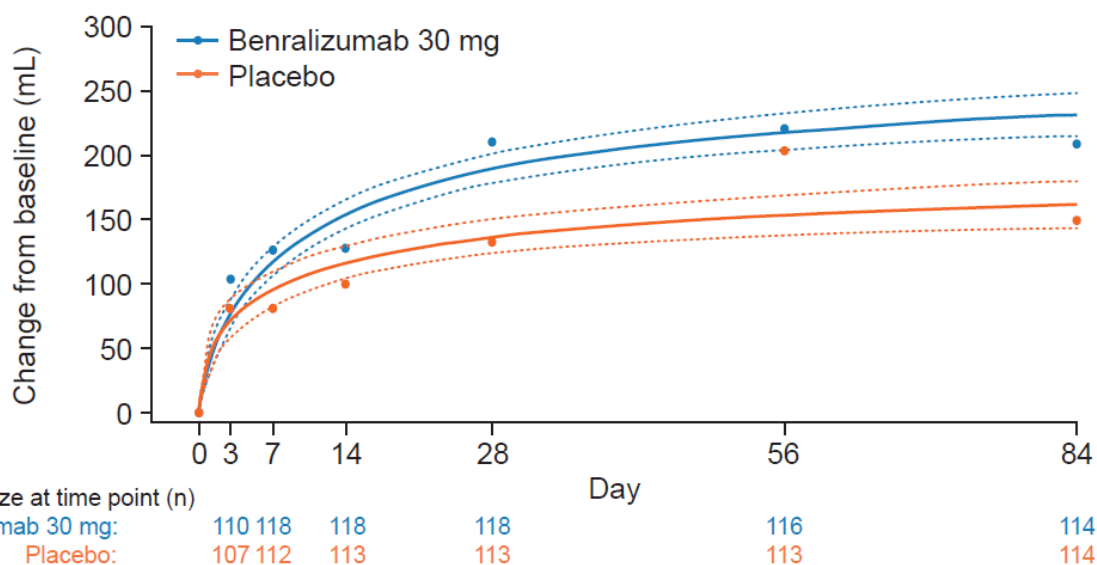
Autorzy opisują, że leczenie BEN w dawce 30 mg spowodowało poprawę w stosunku do wartości początkowej pre-BD FEV<sub>1</sub> w porównaniu z PL (średnia różnica zmian LS 57 ml [95% CI, -22 do 135]; p = 0,16), a w 56. dniu zaobserwowano duży efekt placebo co mogło mieć wpływ na średnią efektu leczenia w dniach 28–84.



**Figure 2** Change from Baseline in Prebronchodilator FEV<sub>1</sub> (L) by Time Point (Full Analysis Set). Error bars represent 95% confidence intervals. P-values were from repeated measure analysis. FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; n, number of patients with data at the specified visit.

**Rysunek 1. Zmiana pre-BD FEV<sub>1</sub> w czasie względem początkowych wartości oceniana metodą najmniejszych kwadratów (LS) (SOLANA).** Przedstawiono wartości p, 95%CI jest reprezentowany przez pasek błędny, pod wykresem liczebność pacjentów w grupach na poszczególnych wizytach.

Oszacowana mediana czasu do osiągnięcia zmiany o 150 ml w pre-BD FEV<sub>1</sub> była krótsza wśród pacjentów przyjmujących BEN w porównaniu do grupy PL i wyniosła ona 13 vs 49 dni. Dla zmiany 200 ml w pre-BD FEV<sub>1</sub> było to 36 dni w grupie BEN vs >84 dni w grupie PL. Oszacowany model przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Model oszacowania zmiany objętości pre-BD FEV1 w stosunku do wartości początkowej (SOLANA)

### Jakość życia

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, wyniosła dla benralizumabu w porównaniu z placebo  $-0,395$  (95% CI:  $-0,603$  do  $-0,188$ ;  $p = 0,0002$ ). Poprawa w ACQ-6 była widoczna w każdym dniu oceny względem wartości początkowej (dzień 14, 28, 56, 84; wszystkie wartości dla różnic LSM  $p \leq 0,012$ ), odsetek pacjentów u których obserwowano odpowiedź w dniu 84 był wyższy w grupie BEN i wyniósł 81% (95 pacjentów) oraz 63% (73 pacjentów) w grupie PL (OR 2,54; 95% CI: 1,35-4,76,  $p=0,0038$ ).

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  $p \leq 0,012$ ). Średnia zmiana względem wartości początkowej dla BEN vs PL wyniosła  $-7,257$  (95% CI:  $-11,133$  do  $-3,380$ ;  $p = 0,0003$ ). Odsetek pacjentów, u których obserwowano odpowiedź w dniu 28 był istotnie wyższy w grupie BEN i wyniósł 79% (93 pacjentów) oraz 62% (71 pacjentów) w grupie PL (95% CI: 1,33-4,37,  $p=0,0039$ ), w dniach 56 oraz 84 nie było istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Zmiany w kwestionariuszach oceniających jakość życia w porównaniu do wartości początkowych, BEN vs PL (SOLANA)

Kwestionariusz	ACQ-6			SGRQ		
	BEN Średnia (SD)	PL Średnia (SD)	BEN vs PL Różnica względem wart. początkowej LSM (95% CI), p	BEN Średnia (SD)	PL Średnia (SD)	BEN vs PL Różnica LSM (95% CI), p
<b>Wartość początkowa</b> BEN n=118 PL n=115	2,647 (0,877)	2,613 (0,893)	-	51,327 (18,221)	51,218 (19,305)	-
<b>Dzień 14</b> BEN n=118 PL n=113	-0,989 (0,901)	-0,665 (0,837)	0,293 (-0,481 do -0,105), 0,0024	-	-	-

<b>Dzień 28</b> BEN n=118 PL n=113	-1,126 (0,947)	-0,693 (0,869)	-0,402 (-0,609 do -0,195), 0,0002	-16,956 (15,510)	-9,444 (14,136)	-7,229 (-10,832 do -3,626), 0,0001
<b>Dzień 56</b> BEN n=115 PL n=113	-1,164 (1,132)	-0,827 (1,023)	-0,312 (-0,554 do -0,070), 0,012	-19,941 (21,528)	-13,802 (16,705)	-5,942 (-10,538 do -1,346), 0,012
<b>Dzień 84</b> BEN n=114 PL n=113	-1,355 (1,146)	-0,867 (1,114)	-0,472 (-0,731 do -0,213), 0,0004	-23,343 (20,302)	-14,385 (18,836)	-8,599 (-13,300 do -3,898), 0,0004
<b>Średnia zmiana (dni: 28, 56, 84)</b> BEN n=118 PL n=113	-	-	-0,395 (-0,603 do -0,188), 0,0002	-	-	-7,257 (-11,133 do -3,380), 0,0003

Skróty: BEN – benralizumab, CI – przedział ufności; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least-square mean); n – liczba pacjentów, PL – placebo, SD – odchylenie standardowe

ACQ-6 – 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 - Jest narzędziem oceniającym jakość życia w następujących domenach: objawy, aktywność oraz wpływ na jakość życia. Poprawę oznacza wyn k malejący

### Bezpieczeństwo

Autorzy badania opisują, że profil bezpieczeństwa w badaniu SOLANA był podobny do obserwowanego we wcześniejszych badaniach. Zdarzeń niepożądanych (AEs) w trakcie badania doświadczyło 115 (49%) pacjentów. Ilość AEs w grupie BEN była niższa niż w grupie PL, tj. 56 (47%) vs 59 (51%) pacjentów. Najczęstszym 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.

Mniej pacjentów z grupy BEN zgłaszało poważne AEs niż w grupie PL, tj. 1 (1%) vs 7 (6%) pacjentów. Dwóch pacjentów w badaniu, obaj przyjmujących benralizumab przerwało leczenie z powodu AEs. Przeciwciała przeciwko lekowi wykryto ≤6% pacjentów (7/117 i 2/114 pacjentów odpowiednio dla benralizumabu i placebo), co jak raportują autorzy nie miało to wyraźnego wpływu na bezpieczeństwo.

**Tabela 6. Podsumowanie występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz poważnych AEs (SAE) w badaniu SOLANA**

Zdarzenie niepożądane	Benralizumab (N=118) n (%)	Placebo (N=115) n (%)	Wszyscy (N=233) n (%)
Skutkujące zgonem	0	0	0
Jakiegokolwiek SAE	1 (1)	7 (6)	8 (3)
Jakiegokolwiek AE skutkujące przerwaniem leczenia	2 (2)	0	2 (1)
Najczęstsze AEs (częstość ≥3% w którejkolwiek z grup)			
Astma	11 (9)	19 (17)	30 (13)
Zapalenie nosogardzieli	8 (7)	6 (5)	14 (6)
Infekcje górnych dróg oddechowych	6 (5)	6 (5)	12 (5)
Zapalenie oskrzeli	6 (5)	3 (3)	9 (4)
Ból głowy	5 (4)	2 (2)	7 (3)
Zapalenie zatok	1 (1)	4 (3)	5 (2)

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Profesor dr hab. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dz. alergologii, ankietowana przez Agencję przekazała następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: „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 dr hab. n. med. Marcina Kurowskiego „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 zaostrzeń oraz powikłań steroidoterapii.”

#### **Informacje na podstawie ChPL**

Według informacji podanych w ChPL Fasenra 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 Fasenra należą: gorączka, reakcja w miejscu wstrzyknięcia oraz reakcje nadwrażliwości (zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „pokrzywka”, „pokrzywka grudkowa” i „wysypka”).

#### **Informacje ze stron URPL, EMA i FDA**

Nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań innych niż opisane w ChPL Fasenra na stornach URPL oraz EMA.

Na stronie 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.

[Źródło: FDA 2019]

## 4. 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 rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określili następująco:

- „Korzyści zdrowotne są znaczące, a ryzyko niewielkie pod warunkiem, że pacjent został właściwie zakwalifikowany do terapii – w polskich warunkach najlepiej w ośrodku leczenia astmy ciężkiej (w Polsce jest 50 takich ośrodków). Pogląd opieram o doświadczenia własne.” (prof. dr hab. med. K. Jahnz-Różyk - Krajowy Konsultant w dz. alergologii)
- „Relację korzyści zdrowotnych do ryzyka w odniesieniu do leczenia benralizumabem należy ocenić jako korzystną. Stosowanie omawianej technologii w populacji chorych na ciężką astmę o dużym ryzyku zaostrzeń i utraty kontroli objawów pozwoliło zredukować ryzyko zaostrzeń, zmniejszyć liczbę eozynofiliów we krwi obwodowej oraz zredukować dawki doustnych GKS. Pozytywnym efektem terapeutycznym towarzyszył stały wysoki profil bezpieczeństwa. Objawy uboczne mają najczęściej charakter miejscowy i ograniczają się do miejsca wstrzyknięcia. Jednocześnie nie obserwowano istotnego wzrostu częstości poważnych zdarzeń niepożądanych: infekcji (w tym oportunistycznych oraz pasożytniczych), chorób nowotworowych, objawów sercowo-naczyniowych jest porównywalna z częstością w grupie placebo” (dr hab. n. med. M. Kurowski - Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii).



## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 02.07.2020 r. wykonano przeszukanie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ciężkiej postaci astmy. Przeszukano następujące strony:

- polskie: Polskie Towarzystwo Alergologiczne ([www.pta.med.pl](http://www.pta.med.pl)),
- ogólnoeuropejskie: *European Respiratory Society* ([www.ersnet.org](http://www.ersnet.org)) oraz *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* ([www.eaaci.org](http://www.eaaci.org)),
- światowe: *Global Initiative for Asthma* ([www.ginaasthma.org](http://www.ginaasthma.org)),
- wyszukiwarka Google ([www.google.pl](http://www.google.pl)).

W związku z tym, że benralizumab został dopuszczony do obrotu w 2018 roku, opis wytycznych klinicznych został zawężony do wytycznych opublikowanych od 2018 roku.

Odnaleziono 3 wytyczne postępowania klinicznego: europejskie *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2020 roku, europejskie *European Respiratory Society* opisane wspólnie z amerykańskim *American Thoracic Society* (ERS/ATS 2019) oraz światowe *Global Initiative for Asthma* (GINA) z 2020 roku. Dodatkowo, na stronie Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, w zakładce „Wytyczne PTA” odnaleziono link do wytycznych GINA z 2018 roku, w związku z czym, w niniejszym opracowaniu, stanowisko przedstawione w wytycznych GINA 2018 potraktowano jako stanowisko PTA. W wytycznych ERS/ATS z 2019 roku wskazano, że zawierają one jedynie wytyczne dotyczące 6 zagadnień klinicznych, a ogólne zasady leczenia ciężkiej postaci astmy zostały opisane w wytycznych z 2014 roku. W związku z przyjętym postępowaniem, tj. opis wytycznych opublikowanych od 2018 roku, w niniejszym dokumencie nie przedstawiono opisu wytycznych ERS/ATS z 2014 roku (opis najważniejszych informacji w nich zawartych znajduje się w AWA nr: OT.4331.25.2018).

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

Wytyczne ogólnoświatowe GINA z 2020 roku w przypadku rozpoznania ciężkiej astmy u dorosłych i osób dorastających zalecają 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 europejsko-amerykańskie 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).

Wytyczne polskie PTA/GINA z 2018 roku odnoszą się m.in. do leczenia ciężkiej astmy na podstawie jej fenotypu. Wskazują, że osoby z ciężką postacią astmy eozynofilowej mogą odnieść korzyści z terapii lekiem przeciwko interleukinie 5 (w wytycznych wymieniono: mepolizumab u pacjentów  $\geq 12$  r.ż., reslizumab u pacjentów  $\geq 18$  r.ż.) lub terapii lekiem przeciwko receptorom dla interleukiny 5 (w wytycznych wskazano benralizumab u pacjentów  $\geq 12$  r.ż.).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAACI 2020 (Europa)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia biologicznego w ciężkiej astmie (populacja osób dorosłych oraz pediatryczna rozumiana jako dzieci w wieku 12-17 lat).</b></p> <p>W wytycznych wymieniono rekomendacje dotyczące leczenia poszczególnymi przeciwciałami monoklonalnymi m.in. niekontrolowanej, ciężkiej astmy eozynofilowej, jako leczenia dodanego do dotychczasowej terapii (substancje wymienione w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>benralizumab:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ cel: zmniejszenie ciężkiego zaostrzenia astmy (dorośli*: <b>strong recommendation</b>, dzieci*: <b>conditional recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: zmniejszenie lub odstawienie doustnych kortykosteroidów – dla poziomu eozynofili w surowicy krwi <math>&lt; 150 \mu\text{L}</math> (dorośli*: <b>strong recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa jakości życia (dorośli*/dzieci*: <b>conditional recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa kontroli astmy (dorośli*/dzieci*: <b>conditional recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa funkcji płuc (dorośli*/dzieci*: <b>conditional recommendation**</b>),</li> </ul> </li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dupilumab (dorośli<sup>***</sup>/dzieci<sup>***</sup>): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ cel: zmniejszenie ciężkiego zaostrzenia astmy (<b>strong recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa jakości życia (<b>conditional recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa kontroli astmy (<b>conditional recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa funkcji płuc<sup>s</sup> (<b>strong recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: zmniejszenie zużycia leków ratunkowych<sup>ss</sup> (<b>conditional recommendation</b>),</li> </ul> </li> <li>• mepolizumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ cel: zmniejszenie ciężkiego zaostrzenia astmy (dorośli<sup>sss</sup>: <b>strong recommendation</b>, dzieci<sup>sss</sup>: <b>conditional recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: zmniejszenie lub odstawienie doustnych kortykosteroidów (dorośli<sup>sss</sup>: <b>strong recommendation</b>, dzieci<sup>sss</sup>: <b>conditional recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa jakości życia (dorośli<sup>sss</sup>/dzieci<sup>sss</sup>: <b>conditional recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa kontroli astmy (dorośli<sup>sss</sup>/dzieci<sup>sss</sup>: <b>conditional recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa funkcji płuc (dorośli<sup>sss</sup>/dzieci<sup>sss</sup>: <b>conditional recommendation</b>),</li> </ul> </li> <li>• omalizumab (dorośli<sup>^</sup>): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ cel: zmniejszenie ciężkiego zaostrzenia astmy (<b>strong recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa jakości życia (<b>conditional recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa funkcji płuc (<b>conditional recommendation<sup>^</sup></b>),</li> <li>✓ cel: zmniejszenie zużycia leków ratunkowych (<b>conditional recommendation<sup>ss</sup></b>),</li> </ul> </li> <li>• reslizumab (dorośli<sup>^^</sup>): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ cel: zmniejszenie ciężkiego zaostrzenia astmy (<b>strong recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa jakości życia (<b>conditional recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa kontroli astmy (<b>conditional recommendation</b>),</li> <li>✓ cel: poprawa funkcji płuc (<b>conditional recommendation<sup>^</sup></b>),</li> </ul> </li> </ul> <p>W wytycznych wymieniono również substancje, nad którymi są aktualnie prowadzone badania: tezepelumab, przeciwciała przeciwko interleukinie 33, GSK3772847 oraz etokimab.</p> <p>W wytycznych przedstawiono również algorytm podejmowania decyzji dotyczących rozpoczęcia oraz prowadzenia leczenia lekami biologicznymi wśród pacjentów z niekontrolowaną, ciężką astmą.</p> <p>Algorytm ten zakłada, że diagnoza ciężkiej astmy została postawiona prawidłowo zgodnie z aktualnymi wytycznymi, wszystkie choroby współistniejące oraz czynniki wpływające na przebieg astmy są pod właściwą kontrolą oraz, że pacjent pozostaje objawowy na wysokich dawkach leków wykorzystywanych do leczenia astmy lub jego stan pogorszył się po próbie obniżenia ich dawek. Wskazano w nim m.in., że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się podejmowanie decyzji o: cechy fenotypowe, biomarkery, klinicznie istotne punkty końcowe związane z astmą (tj.: zaostrzenia, funkcja płuc, jakość życia) i bezpieczeństwo (<b>conditional recommendation, opinia panelu ekspertów</b>). Wskazuje również na istotność aspektów kosztowych, czy też regulacji prawnych,</li> <li>• eksperci rekomendują ponowną ocenę odpowiedzi na leczenie po 4-6 miesiącach (<b>conditional recommendation, opinia panelu ekspertów</b>),</li> <li>• w przypadku braku uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się ponowną ocenę stanu zapalnego dróg oddechowych i ich nadreaktywności (<b>conditional recommendation, opinia panelu ekspertów</b>),</li> <li>• w przypadku braku kontroli poziomu eozynofili w drogach oddechowych lekarz powinien rozważyć następujące możliwości: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarskich,</li> <li>✓ eozynofilia w drogach oddechowych jest aktywowana inną ścieżką niż ścieżka na którą działa dany lek biologiczny. W takim przypadku należy rozważyć zmianę leku biologicznego, na inny, z inną ścieżką działania,</li> <li>✓ niewłaściwe dawkowanie. W tym przypadku należy rozważyć przejście na inny lek biologiczny działający na tą samą ścieżkę, ale z innym mechanizmem działania lub drogą podawania,</li> <li>✓ rozwinięcie się neutralizujących przeciwciał przeciwleukowych. W tym przypadku należy rozważyć przejście na inny lek biologiczny działający na tą samą ścieżkę, ale z innym mechanizmem działania lub drogą podawania,</li> <li>✓ inne zaburzenia immunologiczne.</li> </ul> </li> <li>• jeżeli przy ponownej ocenie z powodu nieoptymalnej odpowiedzi na leczenie okaże się, że nie ma eozynofili w drogach oddechowych i występuje zapalenie neutrofilowe, należy przerwać leczenie lekiem biologicznym i rozważyć inne leki przeciwastmatyczne, takie jak makrolidy (<b>conditional recommendation, opinia panelu ekspertów</b>). W przypadku braku zapalenia dróg oddechowych zaleca się skupienie na nadreaktywności dróg oddechowych (kombinacja LABA+LAMA/leki dwufunkcyjne) lub remodelowanie dróg oddechowych, np. termoplastyka oskrzeli (<b>conditional recommendation, opinia panelu ekspertów</b>),</li> <li>• w przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie i osiągnięciu indywidualnych celów pacjenta zaleca się kontynuowanie leczenia biologicznego czekając na ocenę opłacalności oraz ustalenie lokalnych regulacji prawnych, monitorując skuteczność i bezpieczeństwo leczenia (<b>conditional recommendation, opinia panelu ekspertów</b>). Uzasadnieniem przyjęcia takiego postępowania są dowody na to, że w przypadku przerwania leczenia biologicznego (tak jak i innych leków kontrolujących astmę), wszystkie uzyskane korzyści z leczenia zostają utracone.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Przy ocenie siły rekomendacji korzystano z metodologii GRADE. W dokumencie opisano następującą interpretację:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>strong recommendation:</b> większość z pacjentów powinna otrzymać tę interwencję,</li> <li>• <b>conditional (weak) recommendation:</b> trafność wyboru terapii będzie zależała od indywidualnych cech pacjenta – należy wesprzeć pacjenta w podjęciu decyzji na temat leczenia zgodnej z m.in. jego preferencjami.</li> </ul>
GINA 2020 (świat)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia i zapobiegania astmie.</b></p> <p>W wytycznych przedstawiono postępowanie w leczeniu 5 stopnia u osób, u których obserwuje się przetrwanie objawów lub zaostrzenie choroby pomimo dobrej techniki inhalacji oraz przestrzeganiu zaleceń leczenia 4 stopnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skojarzenie wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów oraz betamimetyków wziewnych długodziałających – może być rozważane u dorosłych i osób dorastających, nie mniej jednak zwiększenie dawek wziewnych kortykosteroidów generalnie wiąże się z niewielką dodatkową korzyścią (<b>poziom dowódów: A</b>), natomiast zwiększa się ryzyko skutków ubocznych. Wysokie dawki są rekomendowane tylko w przypadku badań klinicznych na okres 3-6 miesięcy kiedy dobra kontrola astmy nie może być osiągnięta poprzez średnie dawki kortykosteroidów wziewnych + betamimetyk wziewny długodziałający i/lub trzeci kontroler astmy (np. lek przeciwleukotrienowy, teofilina o przedłużonym uwalnianiu) (<b>poziom dowódów: B</b>),</li> <li>• dodanie do leczenia tiotropium (długodziałający antagonist receptorów muskarynowych) – u pacjentów w wieku <math>\geq 6</math> lat, u których astma nie jest dobrze kontrolowana poprzez skojarzenie wziewnych kortykosteroidów z betamimetykiem wziewnym długodziałającym, daje pewną poprawę funkcji płuc (<b>poziom dowódów: A</b>),</li> <li>• dodanie do leczenia azytromycyny – wśród pacjentów dorosłych z przetrwałymi objawami astmy pomimo stosowania umiarkowanie wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów oraz betamimetyków wziewnych długodziałających, zmniejsza liczbę zaostrzeń astmy eozynofilowej i nieeozynofilowej (<b>poziom dowódów: B</b>),</li> <li>• dodanie do leczenia leku przeciwko immunoglobulinie E (omalizumab) – u pacjentów <math>\geq 6</math> r.ż. z umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną poprzez leczenie 4-5 stopnia wg GINA (<b>poziom dowódów: A</b>),</li> <li>• dodanie do leczenia leku przeciwko interleukinie 5/przeciwko receptorowi dla interleukiny 5 (w wytycznych wymieniono: mepolizumab (<math>\geq 6</math> r.ż.), reslizumab (<math>\geq 18</math> r.ż.) i <b>benralizumab</b> (<math>\geq 12</math> r.ż.)) – u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niekontrolowaną poprzez leczenie 4-5 stopnia wg GINA (<b>poziom dowódów: A</b>),</li> <li>• dodanie do leczenia leku przeciwko receptorowi dla interleukiny 4 (dupilumab) – u pacjentów <math>\geq 12</math> r.ż. z ciężką astmą typu 2 lub wymagających leczenia podtrzymującego doustnymi kortykosteroidami (<b>poziom dowódów: A</b>),</li> <li>• leczenie oparte o wyniki badania płwociny – u dorosłych pacjentów z przetrwałymi objawami astmy i/lub zaostrzeniami astmy pomimo stosowania wysokich dawek kortykosteroidów wziewnych lub leczenia skojarzonego kortykosteroid wziewny+betamimetyk wziewny długodziałający, leczenie może być dopasowane w oparciu o poziom eozynofili w płwocinie (<math>&gt;3\%</math>). W ciężkiej postaci astmy takie postępowanie prowadzi do zredukowania liczby zaostrzeń i/lub zmniejszenia dawek wziewnych kortykosteroidów (<b>poziom dowódów: A</b>),</li> <li>• termoplastyka oskrzeli – może być rozważana u niektórych pacjentów z ciężką postacią astmy (<b>poziom dowódów: B</b>),</li> <li>• dodanie do leczenia niskich dawek kortykosteroidów – może być skuteczne u niektórych osób dorosłych z ciężką postacią astmy (<b>poziom dowódów: D</b>) ale często związane jest ze znacznymi skutkami ubocznymi (<b>poziom dowódów: A</b>). Powinno więc być rozważone tylko u osób dorosłych ze słabą kontrolą objawów astmy i/lub częstymi jej zaostrzeniami, w przypadku prawidłowej techniki wykonywanych inhalacji oraz przestrzegania zaleceń leczenia 4 stopnia wg GINA oraz po wykluczeniu innych czynników przyczyniających się do słabej kontroli choroby oraz wykluczeniu innych terapii dodanych, w tym leków biologicznych o ile są dostępne i o ile na nie stać.</li> </ul> <p>W wytycznych przedstawiono również algorytm postępowania w przypadku do ciężkiej astmy u dorosłych i osób dorastających. Wg wytycznych zdiagnozowanie ciężkiej astmy może nastąpić w przypadku dalszego braku kontroli (lub ponownym braku kontroli choroby przy próbie obniżenia dawek leków po uzyskaniu kontroli astmy) astmy trudnej do leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena fenotypu astmy, czynników związanych z objawami, jakością życia oraz zaostrzeniami choroby,</li> <li>• rozważenie dodania leku niebiologicznego do dotychczas stosowanej terapii,</li> <li>• rozważenie dodania leku biologicznego do dotychczas stosowanej terapii (lek przeciwko immunoglobulinie E: m.in. dodatnie wyniki alergicznych testów skórnych, zaostrzenie astmy w ciągu ostatniego roku; lek przeciwko interleukinie 5/receptorowi dla interleukiny 5: zaostrzenie astmy w ciągu ostatniego roku, poziom eozynofili w surowicy krwi <math>\geq 300</math> komórek/<math>\mu\text{L}</math>; lek przeciwko receptorowi dla interleukiny 4: zaostrzenie astmy w ciągu ostatniego roku, poziom eozynofili w surowicy krwi <math>\geq 150</math> komórek/<math>\mu\text{L}</math> lub poziom FeNO <math>\geq 25</math> ppb):       <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ po wyborze jednego z leków biologicznych należy podawać go co najmniej 4 miesiące i ocenić skuteczność:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w przypadku niejasnej odpowiedzi na lek biologiczny należy przedłużyć podawanie leku do 6-12 miesięcy i przeprowadzić ponowną ocenę,</li> <li>○ w przypadku braku dobrej odpowiedzi na lek biologiczny:               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ zaprzestać podawanie leku biologicznego,</li> <li>➢ zrewidować podstawy takie jak: diagnoza różnicowa, technika inhalacji leków, przestrzeganie zaleceń, choroby współistniejące, skutki uboczne, wsparcie emocjonalne,</li> <li>➢ rozważyć wykonanie tomografii komputerowej klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości (jeżeli nie była przeprowadzona wcześniej),</li> <li>➢ dokonać ponownej oceny fenotypu astmy oraz oceny opcji leczenia (badanie płwociny, rozważenie dodania do terapii makrolidu/niskich dawek kortykosteroidów doustnych, termoplastyka oskrzeli),</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ zaprzestać nieskutecznych terapii dodatkowych,</li> <li>➤ nie przerywać leczenia kortykosteroidem wziewnym,</li> <li>○ w przypadku dobrej odpowiedzi na lek biologiczny: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ponowna ocena pacjenta co 3-6 miesięcy</li> <li>➤ dla leczenia doustnego: rozważyć obniżenie/zaprzestanie podawania kortykosteroidów doustnych, później – zaprzestanie innych leków dodatkowych,</li> <li>➤ dla leczenia wziewnego: po 3-6 miesiącach rozważyć zmniejszenie dawki leku, kontynuować przynajmniej umiarkowaną dawkę kortykosteroidów wziewnych.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p><b>A</b> – dowody naukowe pochodzą z randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną i metaanaliz. Dużo dostępnych danych.</p> <p><b>B</b> – dowody naukowe pochodzą z randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną i metaanaliz. Ograniczona ilość dostępnych danych.</p> <p><b>C</b> – dowody pochodzą z badań nierandomizowanych/obserwacyjnych.</p> <p><b>D</b> – opinia panelu ekspertów.</p>
ERS/ATS 2019 (Europa, USA)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia ciężkiej postaci astmy.</b></p> <p>Tak jak wspomniano we wstępie do niniejszego rozdziału, wytyczne ERS/ATS z 2019 roku odnoszą się jedynie do 6 zagadnień klinicznych, m.in. odpowiedź na pytania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czy przeciwciała monoklonalne przeciwko interleukinie 5 powinny być stosowane u dorosłych i dzieci (dzieci w wieku &gt;5 lat) z ciężką postacią astmy: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ sugeruje się 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 <b>benralizumabie</b>) (<b>rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów naukowych: zależy od leczenia</b>),</li> </ul> </li> <li>• czy długodziałający antagoniści receptorów muskarynowych podawani wziewnie (LAMA) powinni być stosowani u dorosłych i dzieci z ciężką postacią astmy: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ rekomenduje się dodanie do leczenia tiotropium u dzieci, młodzieży oraz osób dorosłych z ciężką, niekontrolowaną astmą (z wyjątkiem leczenia stopnia 4 i 5 wg GINA) (<b>rekomendacja: silna; jakość dowodów naukowych: umiarkowana</b>),</li> </ul> </li> <li>• czy makrolidy (np. azytromycyna, klarytromycyna) powinny być stosowane u dorosłych i dzieci z ciężką postacią astmy: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ sugeruje się podjęcie próby leczenia makrolidami w celu złagodzenia zaostrzenia astmy u osób dorosłych w 5 stopniu leczenia wg GINA, z astmą objawową pomimo leczenia lub niekontrolowaną (<b>rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów naukowych: niska</b>),</li> <li>✓ sugeruje się niestosowanie leczenia makrolidami u dzieci oraz osób dorastających z niekontrolowaną, ciężką postacią astmy (<b>rekomendacja: warunkowa; jakość dowodów naukowych: niska</b>),</li> </ul> </li> <li>• czy przeciwciała monoklonalne przeciwko interleukinom 4 i 13 powinno być stosowane u dorosłych i dzieci z ciężką postacią astmy: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ sugeruje się stosowanie dupilumabu jako terapię dodaną do dotychczasowego leczenia u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową oraz u pacjentów z astmą silnie zależną od kortykosteroidów – niezależnie od poziomu eozynofilii (<b>rekomendacja: warunkowa jakość dowodów naukowych: niska</b>),</li> <li>✓ ze względu na małą liczbę osób dorastających leczonych dupilumabem oraz brak dowodów na leczenie pacjentów &lt;12 r.ż. leczonych dupilumabem, nie było możliwości wydania rekomendacji dla tych populacji chorych.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Rekomendacja:</b></p> <p><b>silna</b> – wydana w przypadku, kiedy panel ekspertów był pewny, że pożądane efekty przewyższają niepożądane efekty (lub odwrotnie w przypadku rekomendacji przeciwko stosowaniu jakiejś interwencji)</p> <p><b>warunkowa</b> – wydana w przypadku, kiedy panel ekspertów nie był pewny, czy pożądane efekty przewyższają niepożądane efekty (lub odwrotnie w przypadku rekomendacji przeciwko stosowaniu jakiejś interwencji). Powody braku pewności mogły być następujące: niska lub bardzo niska jakość dowodów naukowych, pożądane i niepożądane efekty ostatecznie balansowały się, kryteria selekcji do badań, z których czerpano dowody naukowe, nie odpowiadały całkowicie kryteriom ERS/ATS definiującym ciężką astmę.</p> <p><b>Jakość dowodów:</b> wysoka, umiarkowana, niska lub bardzo niska.</p>
PTA/GINA 2018 (Polska)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia i zapobiegania astmie.</b></p> <p>W wytycznych przedstawiono postępowanie w leczeniu 5 stopnia u osób, u których obserwuje się przetrwanie objawów lub zaostrzenie choroby pomimo dobrej techniki inhalacji oraz przestrzeganiu zaleceń leczenia 4 stopnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dodanie do leczenia tiotropium (długodziałający antagonist receptorów muskarynowych) – u pacjentów w wieku ≥12 lat, u których astma nie jest dobrze kontrolowana poprzez skojarzenie wziewnych kortykosteroidów z betamimetykiem wziewnym długodziałającym, daje pewną poprawę funkcji płuc (<b>poziom dowodów: A</b>),</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dodanie do leczenia leku przeciwko immunoglobulinie E (omalizumab) – u pacjentów <math>\geq 6</math> r.ż. z umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną poprzez leczenie 4 stopnia wg GINA (<b>poziom dowodów: A</b>),</li> <li>• dodanie do leczenia leku przeciwko interleukinie 5/przeciwko receptorowi dla interleukiny 5 (w wytycznych wymieniono: mepolizumab (<math>\geq 12</math> r.ż.), reslizumab (<math>\geq 18</math> r.ż.) i <b>benralizumab</b> (<math>\geq 12</math> r.ż.)) – u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niekontrolowaną poprzez leczenie 4 stopnia wg GINA (<b>poziom dowodów: A</b>),</li> <li>• leczenie oparte o wyniki badania płwociny – u dorosłych pacjentów z przetrwałymi objawami astmy i/lub zaostrzeniami astmy pomimo stosowania wysokich dawek kortykosteroidów wziewnych lub leczenia skojarzonego kortykosteroid wziewny+betamimetyk wziewny długodziałający, leczenie może być dopasowane w oparciu o poziom eozynofili w płwocinie (<math>&gt;3\%</math>). W ciężkiej postaci astmy takie postępowanie prowadzi do zredukowania liczby zaostrzeń i/lub zmniejszenia dawek wziewnych kortykosteroidów (<b>poziom dowodów: A</b>),</li> <li>• termoplastyka oskrzeli – może być rozważana u niektórych pacjentów z ciężką postacią astmy (<b>poziom dowodów: B</b>),</li> <li>• dodanie do leczenia niskich dawek kortykosteroidów – może być skuteczne u niektórych osób dorosłych z ciężką postacią astmy (<b>poziom dowodów: D</b>) ale często związane jest ze znacznymi skutkami ubocznymi (<b>poziom dowodów: B</b>). Powinno więc być rozważone tylko u osób dorosłych ze słabą kontrolą objawów astmy i/lub częstymi jej zaostrzeniami, w przypadku prawidłowej techniki wykonywanych inhalacji oraz przestrzegania zaleceń leczenia 4 stopnia wg GINA.</li> </ul> <p>W wytycznych odniesiono się również m.in. do leczenia ciężkiej postaci astmy. Wskazano, że tylko niewielka część pacjentów jest całkowicie oporna na kortykosteroidy. Wskazano więc, że glikokortykosteroidy wziewne są podstawą terapii astmy ciężkiej do leczenia. Wymieniono opcje leczenia dodatkowego wśród tej grupy pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• optymalizacja dawki glikokortykosteroidu wziewnego/betamimetyków wziewnych długodziałających – niektórzy pacjenci mogą odpowiadać na wyższe dawki glikokortykosteroidów wziewnych niż stosowane rutynowo (<b>poziom dowodów: B</b>). Nie mniej jednak postępowanie takie niesie ze sobą ryzyko układowych skutków ubocznych, więc po kilku miesiącach optymalizacji dawki powinno rozpocząć się jej powolne zmniejszanie, w interwałach około 3-6 miesięcznych (<b>poziom dowodów: D</b>),</li> <li>• doustne kortykosteroidy – niektórzy pacjenci z ciężką postacią astmy mogą odnieść korzyści z leczenia niskimi dawkami doustnych kortykosteroidów (<b>poziom dowodów: D</b>), należy jednak wziąć pod uwagę potencjalne długoterminowe skutki uboczne ich stosowania,</li> <li>• terapia dodana bez względu na fenotyp astmy – wśród pacjentów z astmą z niekontrolowanymi objawami i przetrwałym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych pomimo umiarkowanie wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów oraz betamimetyków wziewnych długodziałających, dodanie do leczenia długodziałającego antagonisty receptorów muskarynowych rozszerzającego oskrzela (tiotropium) może polepszyć funkcję płuc oraz wydłużyć czas do pierwszego zaostrzenia choroby. Inne leki stosowane jako terapia dodana takie jak teofilina oraz leki przeciwleukotrienowe, chociaż sugerowane do zastosowania w ciężkiej postaci astmy, występują w małej ilości dostępnych badań i wykazują ograniczone korzyści z ich stosowania,</li> <li>• leczenie oparte na badaniu płwociny – dobór terapii na podstawie badania obecności i poziomu eozynofili w płwocinie może pozwolić na zmniejszenie dawki kortykosteroidów i/lub występowania epizodów zaostrzenia choroby (<b>poziom dowodów: A</b>),</li> <li>• terapia dodana określana na podstawie fenotypu astmy – pacjenci z ciężką astmą, niekontrolowani na leczeniu 4 stopnia wg GINA, mogą odnieść korzyść z określenia fenotypu astmy takich jak: ciężka astma, astmę aspirynową, czy astmę eozynofilową: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ osoby w wieku <math>\geq 6</math> lat z ciężką astmą alergiczną i podwyższonym poziomem IgE mogą odnieść korzyści ze stosowania omalizumabu (<b>poziom dowodów: A</b>),</li> <li>✓ osoby z ciężką postacią astmy eozynofilowej mogą odnieść korzyści z terapii lekiem przeciwko interleukinie 5 (w wytycznych wymieniono: mepolizumab u pacjentów <math>\geq 12</math> r.ż., reslizumab u pacjentów <math>\geq 18</math> r.ż.) lub terapii lekiem przeciwko receptorom dla interleukiny 5 (w wytycznych wskazano <b>benralizumab</b> u pacjentów <math>\geq 12</math> r.ż.) (<b>poziom dowodów: A</b>),</li> <li>✓ osoby z astmą aspirynową mogą uzyskać korzyść ze stosowania leków przeciwleukotrienowych (<b>poziom dowodów: A</b>),</li> </ul> </li> <li>• interwencje nefarmakologiczne – w wytycznych wymieniono m.in.: termoplastykę oskrzeli (<b>poziom dowodów: B</b>), interwencję psychologiczną (<b>poziom dowodów: C</b>).</li> </ul> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p><b>A</b> – dowody naukowe pochodzą z randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną i metaanaliz. Dużo dostępnych danych.</p> <p><b>B</b> – dowody naukowe pochodzą z randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną i metaanaliz. Ograniczona ilość dostępnych danych.</p> <p><b>C</b> – dowody pochodzą z badań nierandomizowanych/obserwacyjnych.</p> <p><b>D</b> – opinia panelu ekspertów.</p>
	<p>* populacja: ciężka astma niekontrolowana przez wysokie dawki kortykosteroidów wziewnych stosowanym z betamimetykiem wziewnym długodziałającym, z wyjściowym poziomem eozynofili we krwi <math>&gt;300</math> komórek/<math>\mu</math>L lub <math>&gt;150</math> komórek/<math>\mu</math>L w przypadku pacjentów zależnych od kortykosteroidów doustnych;</p> <p>** pomimo tego, że efekt terapii jest niewielki, leczenie może przynieść korzyść pacjentom z bardzo niską funkcją płuc;</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>*** populacja: ciężka astma niekontrolowana przez średnie/wysokie dawki kortykosteroidów wziewnych w połączeniu z co najwyżej 2 innymi lekami kontrolującymi astmę, włączając w to kortykosteroidy doustne;</p> <p>§ populacja: osoby dorosłe z poziomem eozynofili w surowicy krwi &gt;300 komórek/<math>\mu</math>L lub poziomem FeNO &gt;50 ppb;</p> <p>§§ pomimo tego, że efekt terapii jest niewie ki, leczenie może przynieść korzyści pacjentom, u których istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy stosowaniu leków ratunkowych;</p> <p>§§§ populacja: ciężka astma eozynofilowa zdefiniowana jako obecność zapalenia eozynofilowego, określonego przez poziom eozynofili w surowicy krwi &gt;300 komórek/<math>\mu</math>L w przebiegu ostatnich 12 miesięcy lub początkowo &gt;150 komórek/<math>\mu</math>L;</p> <p>^ pomimo tego, że efekt terapii jest niewie ki, poprawa może być istotna u pacjentów z ciężką astmą i bardzo niską funkcją płuc;</p> <p>^^ populacja: osoby dorosłe z niekontrolowaną, przetrwałą, ciężką astmą alergiczną z FeNO <math>\geq</math>24ppb oraz liczbą eozynofili w surowicy krwi <math>\geq</math>260 komórek/<math>\mu</math>L;</p> <p>^^^ populacja: pacjenci z co najmniej jednym pomiarem poziomu eozynofili w surowicy krwi wynoszącym <math>\geq</math>400 komórek/<math>\mu</math>L podczas 2-4 tygodniowego okresu skringingowego + niewystarczająco kontrolowana astma u pacjentów otrzymujących co najmniej średnie dawki kortykosteroidu wziewnego z/bez innym lekiem kontrolującym astmę (włączając w to kortykosteroid doustny)</p>

Poniżej przedstawiono odpowiedzi ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję na pytanie o technologie medyczne, które są obecnie stosowane w Polsce w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, mając na uwadze, że jest to sytuacja, w której zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych:

- prof. dr hab. med. Karina Jahnz-Różyk (Konsultant Krajowy w dz. alergologii): „warto zwrócić uwagę, że w aktualnym opisie programu istnieje konieczność fenotypowania astmy ciężkiej, co jest zgodne z zaleceniami GINA. W praktyce oznacza, to że leków biologicznych nie stosujemy zamiennie\*. W przedstawionym opisie pacjenta trudno zorientować się, jaki prezentuje fenotyp choroby i dlaczego aktualnie wymaga tak wskazanego leczenia ratunkowego”,  
*\*Komentarz analityków Agencji: zapisy programu lekowego B44 nie wykluczają możliwości zastosowania jednego leku po drugim, wskazują natomiast na 6-miesięczną przerwę między kolejnymi lekami biologicznymi*
- dr. hab. n. med. Marcin Kurowski (Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii dla woj. łódzkiego): „leczenie ciężkiej astmy innymi przeciwciałami monoklonalnymi: omalizumabem (anty-IgE) oraz mepolizumabem (anty-IL-5)”.

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, dotychczasowe leczenie i utrata kontroli na chorobą oraz postępującej szybko utraty funkcji płuc mimo leczenia, aktualny stan refundacyjny w Polsce, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej prawdopodobną technologią alternatywną będzie mepolizumab.

### **Efektywność kliniczna mepolizumabu 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, wielośrodkowego, 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 zmniejszał 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.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Częstość występowania klinicznie znaczących zaostrzeń w tygodniu 52. w grupie zakwalifikowanej do badania (ang. *intent-to-treat – ITT*)**

	Mepolizumab podawany dożylnie			Placebo
	75 mg, n=153	250 mg, n=152	750 mg, n=156	n=155
<b>Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku</b>	1,24	1,46	1,15	2,40
<b>% zmniejszenia</b>	48%	39%	52%	-
<b>Współczynnik częstości (95%CI)</b>	0,52 (0,39; 0,69)	0,61 (0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	-
<b>Wartość p</b>	<0,001	<0,001	<0,001	-

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

MEA115588 było wielośrodkowym, 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. Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy i istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ) zmniejszenie w obu ramionach badania otrzymujących mepolizumab w porównaniu do placebo.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Wyniki pierwszorzędownego i drugorzędownych punktów końcowych w tygodniu 32. w grupie zakwalifikowanej do badania (ang. *intent-to-treat – ITT*) (MEA115588)**

	Mepolizumab 100 mg (podawany podskórnym), N=194	Placebo, N=191
<b>Pierwszorzędowny punkt końcowy</b>		
<b>Częstość występowania klinicznie znaczących zaostrzeń</b>		
<b>Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku</b>	0,83	1,74
<b>% zmniejszenia</b>	53%	-
<b>Współczynnik częstości (95%CI)</b>	0,47 (0,35; 0,64)	-
<b>Wartość p</b>	<0,001	-
<b>Drugorzędowne punkty końcowe</b>		

Częstość występowania zaostrzeń wymagających hospitalizacji / wizyt w oddziale pomocy doraźnej		
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,08	0,20
% zmniejszenia Współczynnik częstości (95%CI)	61% 0,39 (0,18; 0,83)	-
Wartość p	0,015	-
Częstość występowania zaostrzeń wymagających hospitalizacji		
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,03	0,10
% zmniejszenia Współczynnik częstości (95%CI)	69% 0,31 (0,11; 0,91)	-
Wartość p	0,034	-
Wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (ml) w tygodniu 32.		
Wartość początkowa (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	183 (31)	86 (31)
Różnica (mepolizumab vs. placebo)	98	-
95% CI	(11; 184)	-
Wartość p	0,028	-
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (ang. SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire) w tygodniu 32.		
Wartość początkowa (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Różnica (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	-
95% CI	(-10,2; -3,8)	-
Wartość p	<0,001	-

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

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy łączonej z dwóch badań dotyczących zaostrzeń (MEA112997 i MEA115588) w zależności liczby granulocytów kwasochłonnych we krwi na początku badania. 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.

**Tabela 10. Łączna analiza częstości klinicznie istotnych zaostrzeń w zależności od liczby granulocytów kwasochłonnych we krwi na początku badania u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową**

	Mepolizumab, 75 mg podawany dożylnie / 100 mg podawany podskórnie, N=538	Placebo, N=346
<b>MEA112997+MEA115588</b>		
<b>&lt;150 komórek/<math>\mu</math>l</b>		
n	123	66
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	1,16	1,73
Mepolizumab vs placebo: Współczynnik częstości (95%CI)	0,67 (0,46; 0,98)	-
<b>150 do &lt;300 komórek/<math>\mu</math>l</b>		
n	139	86



Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	1,01	1,41
Mepolizumab vs placebo: Współczynnik częstości (95%CI)	0,72 (0,47; 1,10)	-
<b>300 do &lt;500 komórek/<math>\mu</math>l</b>		
n	109	76
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	1,02	1,64
Mepolizumab vs placebo: Współczynnik częstości (95%CI)	0,62 (0,41; 0,93)	-
<b><math>\geq</math>500 komórek/<math>\mu</math>l</b>		
n	162	116
Częstość występowania zaostrzeń w okresie roku	0,67	2,49
Mepolizumab vs placebo: Współczynnik częstości (95%CI)	0,27 (0,19; 0,37)	-

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

W badaniu MEA115575 oceniano wpływ podawanego podskórnie 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 sterydy 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 ( $p=0,008$ ).

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Wyniki pierwszorzędownego oraz drugorzędownych punktów końcowych w badaniu MEA115575**

	Grupa zakwalifikowana do badania (ang. <i>intent-to-treat</i> , ITT)	
	Mepolizumab 100 mg (podawany podskórnie), N=69	Placebo, N=66
<b>Pierwszorzędowny punkt końcowy</b>		
<b>Procentowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów podawanych doustnie (OCS) od wartości początkowej (w tygodniach 20. - 24.)</b>		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
Niezmniejszona dawka OCS/brak kontroli astmy/wycofanie z terapii	25 (36%)	37 (56%)
Iloraz szans (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	-
Wartość p	0,008	-

Drugorzędowe punkty końcowe (w tygodniach 20. - 24.)		
Zmniejszenie dobowej dawki OCS do 0 mg/dawkę	10 (14%)	5 (8%)
Iloraz szans (95% CI)	1,67 (0,49; 5,75)	-
Wartość p	0,414	-
Zmniejszenie dobowej dawki OCS do ≤5mg/dobę	37 (54%)	21 (32%)
Iloraz szans (95% CI)	2,45 (1,12; 5,37)	-
Wartość p	0,025	-
Mediana % zmniejszenia dobowej dawki OCS od wartości początkowej (95% CI)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,; 33,3)
Mediana różnicy (95% CI)	-30,0 (-66,7; 0,0)	-
Wartość p	0,007	-

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 niezaślepienych przedłużonych badaniach MEA115666, MEA115661 i 201312 był ogólnie zgodny z 3 badaniami kontrolowanymi placebo.

#### Dzieci i młodzież

Ciężka, oporna na leczenie astma eozynofilowa Do badania MEA115588 oraz podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, badania 200862 włączono 34 pacjentów z grupy młodzieży (od 12 do 17 lat). Spośród tych 34 pacjentów: 12 otrzymywało placebo, 9 otrzymywało mepolizumab w dawce 75 mg dożylnie, a 13 otrzymywało mepolizumab w dawce 100 mg podskórnie. W łącznej analizie tych badań zaobserwowano 40% zmniejszenie klinicznie istotnych zaostrzeń u młodzieży po leczeniu mepolizumabem w porównaniu do placebo (wskaźnik częstości 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego 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).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

**Tabela 12. Ceny i koszty produktu leczniczego Fasenra oraz komparatora Nucala**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
<b>Fasenra</b>		
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████ (netto) ██████████ (brutto) <sup>A</sup>
wg obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	10 319,40 <sup>B</sup>	30 958,20 (brutto) <sup>B</sup>
<b>Nucala</b>		
wg obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	4 422,60 <sup>B</sup>	13 267,8 (brutto)

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: ██████████ brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (30 958,20 PLN brutto).

Zgodnie z zalecanym w ChPL 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.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania prawdopodobną alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest mepolizumab (produkt leczniczy Nucala). Koszt 3 miesięcy terapii tym lekiem wynosi: 13 267,8 PLN brutto. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę leku pochodzącą z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz dawkowanie wg ChPL Nucala (100 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie przez cały okres terapii, czyli zużycie równe 3 opakowaniom leku). Rzeczywista cena leku może być niższa ze względu na zaproponowanie przez wnioskodawcę RSS (AWA dla Nucala OT.4351.31.2016).

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 100 (dr hab. n. med. M. Kurowski - Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii). W opinii prof. dr hab. med. K. Jahnz-Różyk również znalazła się informacja o liczebności populacji, jednak jest to wskazanie liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w programie B44 (omalizumab – 600, mepolizumab – 400, benralizumab – 300) i brak jest tam informacji, że liczba ta odnosi się do pacjentów leczonych potencjalnie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

**Tabela 13. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt 3 miesięcy brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na 100 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
wg obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	3 095 820

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ PLN brutto (wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ) lub 3 095 820 PLN brutto (wg obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.).

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

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- AWA Fasenra** Wniosek o objęcie refundacją leku Fasenra (benralizumab) we wskazaniu „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)” Analiza Weryfikacyjna, Nr. OT.4331.25.2018. Data ukończenia: 26 września 2018
- SOLANA (Panettieri 2020)** Panettieri RAJ, et al. Onset of effect, changes in airflow obstruction and lung volume, and health-related quality of life improvements with benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: phase IIIb randomized, controlled trial (SOLANA). *J Asthma Allergy* 2020; 13:115-26.  
Erratum: Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA) [Corrigendum]. *J Asthma Allergy* 2020; 13: 135. DOI: 10.2147/JAA.S251079

### Badania z AWA Fasenra

- CALIMA** FitzGerald JM, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056): 2128-41
- MENSA** Ortega HG, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Eng J Med* 2014; 371(13):1198-207
- MUSCA** Chupp GL, 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 Respir Med* 2017; 5(5):390-400
- SIRIUS** Bell EH, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Eng J Med* 2014; 371(13): 1189-97
- SIROCCO** Bleeker ER, et al. Efficacy and safety of beralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase trial. *Lancet* 2016; 388(10056):2115-27.
- ZONDA** Nair P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Eng J Med* 2017; 376:2448-58

### Rekomendacje kliniczne

- EAACI 2020** Agache I. et al., EAACI Guidelines for biologicals in severe asthma, doi:10.1111/ALL.14425
- ERS/ATS 2019** Holguin F. et al., Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline, *Eur Respir J* 2019; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>)
- GINA 2020** Global Initiative for Asthma, Global strategy for asthma management and prevention, 2020. Available from: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com) (data dostępu: 02.07.2020 r.)
- PTA/GINA 2018** Strona Polskiego Towarzystwa Alergologicznego <https://www.pta.med.pl/wytyczne-pta/> (data dostępu: 02.07.2020 r.)  
[Global Initiative for Asthma, Global strategy for asthma management and prevention, 2018]

### Pozostałe publikacje

- AWA nr: OT.4331.25.2018** Wniosek o objęcie refundacją leku Fasenra (benralizumab) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”, Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.25.2018, data ukończenia: 26.09.2018 r.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/144/AWA/144\\_AWA\\_OT.4331.25.2018\\_Fasenra\\_benralizumab\\_2018.09.26.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/144/AWA/144_AWA_OT.4331.25.2018_Fasenra_benralizumab_2018.09.26.pdf) (data dostępu: 02.07.2020 r.)
- ChPL Fasenra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasenra (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 27.09.2019)
- ChPL Nucala** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 18.11.2019)
- ChPL Xolair** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xolair (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 15.07.2019 r.)
- FDA 2019** <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2019-potential-signals-serious-risks-new-safety-information-identified-fda-adverse-event> (data dostępu: 07.07.2020)

**RPA 93/2018** Rekomendacja nr 93/2018 z dnia 12 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce, 30 mg, 1 amp.-strzyk., 1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/144/REK/RP\\_93\\_2018\\_Fasenra.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/144/REK/RP_93_2018_Fasenra.pdf)  
(data dostępu: 07.07.2020 r.)

**SRP 97/2018** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2018 z dnia 8 października 2018 roku w sprawie oceny leku Fasenra (benralizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/144/SRP/U\\_37\\_377\\_181008\\_stanowisko\\_97\\_Fasenera\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/144/SRP/U_37_377_181008_stanowisko_97_Fasenera_w_ref.pdf) (data dostępu: 07.07.2020 r.)

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 01.07.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	Search: #3 and #7 Filters: English, Polish	100
#9	Search: #3 and #7 Filters: English	100
#8	Search: #3 and #7	103
#7	Search: #4 or #5 or #6	3,884
#6	Search: Pulmonary Eosinophilia[Title/Abstract]	807
#5	Search: "Pulmonary Eosinophilia"[Mesh]	3,011
#4	Search: Eosinophilic asthma[Title/Abstract]	622
#3	Search: #1 or #2	276
#2	Search: "benralizumab" [Supplementary Concept]	100
#1	Search: benralizumab[Title/Abstract] OR fasenra[Title/Abstract]	252

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 01.07.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(benralizumab or fasenra).ab,kw,ti.	454
2	exp benralizumab/	886
3	1 or 2	921
4	exp Loeffler pneumonia/	3788
5	Pulmonary Eosinophilia.ab,kw,ti.	852
6	Eosinophilic asthma.ab,kw,ti.	1312
7	4 or 5 or 6	5311
8	3 and 7	243
9	limit 8 to (human and (english or polish) and (article or article in press))	79

**Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 01.07.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(benralizumab or fasenra):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	171
#2	MeSH descriptor: [Pulmonary Eosinophilia] explode all trees	63
#3	(Pulmonary Eosinophilia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	158
#4	(Eosinophilic asthma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2197
#5	#2 or #3 or #4	2262
#6	#5 and #1	109