



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Fasentra (benralizumab)  
w ramach programu lekowego:**

Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej  
benralizumabem (ICD-10 J82)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.2.2021

Data ukończenia:01.04.2021

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB w 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. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACQ</b>	7-punktowy kwestionariusz oceniający kontrolę astmy (ang. Asthma Control Questionnaire)
<b>ACQ-6</b>	skrócony kwestionariusz oceniający kontrolę astmy wykorzystujący 6 pytań (ang. Asthma Control Questionnaire)
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ARFNZ</b>	Asthma and Respiratory Foundation New Zealand
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BEN</b>	benralizumab
<b>BEN Q4W</b>	grupa otrzymująca benralizumab podawany co 4 tygodnie
<b>BEN Q8W</b>	grupa otrzymująca benralizumab podawany co 8 tygodni
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CTS</b>	Canadian Thoracic Society
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ERS</b>	European Respiratory Society
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FEV<sub>1</sub></b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
<b>GINA</b>	światowa Inicjatywa Zwalczania Astmy (ang. Global Initiative for Asthma)
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy systemowe
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HES</b>	zespół hipereozynofilowy (ang. hypereosinophilic syndrome)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICS</b>	wziewne kortykosteroidy (ang. Inhaled Corticosteroids)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	istotne statystycznie

ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LABA</b>	długo działające leki będące agonistami receptorów $\beta_2$ -adrenergicznych (ang. Long Acting Beta Agonist)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>mITT</b>	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Modified Intention To Treat)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NACA</b>	National Asthma Council Australia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NS</b>	nieistotne statystycznie
<b>OCS</b>	doustne kortykosteroidy (ang. oral corticosteroids)
<b>OMA</b>	omalizumab
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICO</b>	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSIA</b>	Predominant Symptom and Impairment Assessment
<b>PTA</b>	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>ROB</b>	risk of bias
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SAB</b>	krótko działający środek rozszerzający oskrzela (ang. Short-Acting Bronchodilator)
<b>SABA</b>	krótko działające $\beta_2$ -mimetyki (ang. Short Acting Beta Agonists)

<b>SCS</b>	kortykosteroidy ogólnoustrojowe (ang. Systemic Corticosteroids)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SGRQ</b>	St George's Respiratory Questionnaire
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SoC</b>	standardowe leczenie (ang. Standard of Care)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523)
<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. 1398, z późn. zm..)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZN</b>	Zorginstituut Nederland

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.1. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do przeglądu wnioskodawcy dla ocenianej technologii medycznej .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	44
4.3.	Komentarz Agencji .....	46
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>48</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	64
5.4.	Komentarz Agencji .....	65
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>67</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	70
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	72
6.4.	Komentarz Agencji .....	73
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>75</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>81</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>84</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>91</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>92</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>96</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.01.2021 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1307.2020.12.MN  
PLR.4500.1308.2020.12.MN

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz 1 ml, kod GTIN: 05000456059213;
    - Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05000456031516;
  - Wnioskowane wskazanie:
    - w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz 1 ml, GTIN: 05000456059213:  
[redacted]
  - Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp. strzyk. 1 ml, GTIN: 05000456031516:  
[redacted]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

---

Wnioskodawca

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.01.2021 r., znak PLR.4500.1307.2020.12.MN oraz PLR.4500.1308.2020.12.MN (data wpływu do AOTMiT 28.01.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz 1 ml, kod GTIN: 05000456059213;
- Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp. strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05000456031516.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.02.2021 r., znak OT.4231.2.2021.MPK.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.03.2021 r. pismem znak OT.4231.2.2021.MPK.17 z dnia 18.03.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Fasenra (benralizumab) stosowanego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej [redacted], [redacted] Kraków, 2021, Wersja 1.1.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Fasenra (benralizumab) stosowanego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej [redacted], [redacted], Kraków 2021, Wersja 1.1.
- Analiza ekonomiczna dla leku Fasenra (benralizumab) stosowanego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej [redacted], [redacted] Kraków, 2021, Wersja 1.1.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Fasenra (benralizumab) stosowanego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej [redacted], [redacted] Kraków 2021, Wersja 1.1.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Fasenra (benralizumab) stosowanego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej [redacted], [redacted] Kraków, 2021, Wersja 1.1.
- Odpowiedź na pismo w sprawie wymagań minimalnych AOTMiT [redacted], Kraków 2021, Wersja 1.1. Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Fasenra<sup>1</sup>, Zlecenie MZ]

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz 1 ml, kod GTIN: 05000456059213;</li> <li>Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp. strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05000456031516;</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	R03DX10 (leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych)
<b>Substancja czynna</b>	benralizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)”
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. W przypadku pominięcia wstrzyknięcia w zaplanowanym dniu podania leku, należy jak najszybciej wznowić jego podawanie według ustalonego schematu leczenia; nie wolno podawać podwójnej dawki leku.
<b>Droga podania</b>	podskórna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Benralizumab jest humanizowanym, defukozylowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) skierowanym przeciwko eozynofilom. Wiąże się on, z wysokim powinowactwem i swoistością, z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5R $\alpha$ ). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofilów i bazofilów. Brak fukozy w domenie Fc benralizumabu skutkuje wysokim powinowactwem do receptorów Fc $\gamma$ R1III na immunologicznych komórkach efektorowych, np. komórkach NK (ang. natural killer). Prowadzi to do apoptozy eozynofilów i bazofilów w mechanizmie wzmożonej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), co łagodzi zapalenie eozynofilowe.

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	08.01.2018 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Fasenra jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi $\beta$ -mimetykami.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta – dodatkowo monitorowany. Podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu. Pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu powinien zostać przedłożony w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Fasenra

<sup>1</sup> Data ostatniej aktualizacji ChPL Fasenra: 18.08.2020 r.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas produkt leczniczy Fasenna (benralizumab) był kilkakrotnie przedmiotem oceny Agencji:

- w 2018 r., w ramach programu lekowego:
  - "Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10: J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10: J45)"; nr BIP: 144/2018;
- w 2020 r., w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej:
  - we wskazaniu: zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72); nr BIP: 46/2020;
  - we wskazaniu: eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82); nr BIP: 146/2020.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 174/2020 z dnia 13.07.2020 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Fasenna (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka 30 mg/ml, we wskazaniu: eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Minister Zdrowia zlecił Agencji przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) leku Fasenna (benralizumab) w eozynofilii płucnej (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82). Tymczasem aktualnie lek ten, w tym samym wskazaniu, finansowany jest już ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.44. Wnioskodawca o finansowanie w trybie RDTL wyjaśnia, że pacjent od 2010 roku z przerwami leczony był omalizumabem, początkowo z bardzo dobrym efektem. Po każdej przerwie ponowne wprowadzenie leku nie było już tak skuteczne i w ostatnim roku doszło do utraty kontroli choroby. Inne leki, w tym sterydy systemowe nie zabezpieczają przed zaostrzeniami, a powodują nasilone działania niepożądane. Obecnie pacjent nie został zakwalifikowany do leczenia innym przeciwciałem, dostępnym w ramach programu lekowego, ponieważ program wymaga 6 miesięcznej przerwy po poprzednim leczeniu biologicznym, a od ostatniej dawki omalizumabu minęły 3 miesiące. W opinii lekarza prowadzącego 6 miesięczna przerwa byłaby niekorzystna dla pacjenta. Dokonane przez Agencję przeszukanie baz literatury naukowej nie ujawniło badań, w których opisano by okres przerwy między zastosowaniem omalizumabu a benralizumabu jako krótszy niż 4 miesiące lub 5 okresów półtrwania omalizumabu. Rada Przejrzystości stoi na stanowisku, iż brak jest podstaw naukowych do kwestionowania wskazań i przeciwwskazań zawartych w programie lekowym B.44.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Opinia AOTMiT nr 84/2020 z dnia 15.07.2020 r.</b></p>	<p><b>Pozytywna</b> rekomendacja Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Fasenna (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka 30 mg/ml, we wskazaniu: eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W uzasadnieniu stanowiska wskazano głównie na skuteczność i zadowalające bezpieczeństwo terapii przedstawione w badaniu RCT o akronimie SOLANA (Panettieri 2020), w którym porównywano benralizumab z placebo w populacji pacjentów z ciężką astmą o fenotypie eozynofilowym. Ponadto powołano się na wyniki oceny leku Fasenna z 2018 r. w ramach wniosku refundacyjnego u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 58/2020 z dnia 09.03.2020 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Fasenna (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka 30 mg/ml we wskazaniu: zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W uzasadnieniu stanowiska wskazano głównie na skuteczność i zadowalające bezpieczeństwo terapii przedstawione w badaniu RCT oceniające benralizumab (BEN) w porównaniu z placebo (PLC) w populacji pacjentów z HES (zespół hipereozynofilowy, ang. hypereosinophilic syndrome), będących w trakcie leczenia podstawowego. W trakcie okresu z randomizacją, 50% redukcja bezwzględnej liczby eozynofilii (pierwszorzędowy punkt końcowy) wystąpiła u większej liczby pacjentów w grupie leczonej benralizumabem niż w grupie placebo (90% vs 30%, p-value = 0,02).</p>
<p style="text-align: center;"><b>Opinia AOTMiT nr 30/2020 z dnia 12.03.2020 r.</b></p>	<p><b>Pozytywna</b> rekomendacja Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Fasenna (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka 30 mg/ml, we wskazaniu: zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	W uzasadnieniu stanowiska również wskazano na skuteczność i zadowalające bezpieczeństwo monoterapii benralizumabem przedstawione w jednoosobowym, randomizowanym badaniu klinicznym II fazy (Kuang 2019), w leczeniu zespołu hipereozynofilowego potwierdzonego przewlekłą eozynofilią. Wskazano także, iż terapia benralizumabem w ocenianym wskazaniu jest wymieniana przez rekomendacje WHO 2019 jednocześnie wskazując, że leczenie HES jest nadal badane.
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2018 z dnia 08.10.2018 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Fasenna (benralizumab), roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce, 30 mg, 1 amp.-strzyk., 1 ml, kod EAN: 5000456031516, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia. Rada Przejrzystości wskazuje na konieczność zaproponowania korzystniejszej dla płatnika publicznego propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W uzasadnieniu stanowiska wskazano, iż benralizumab jest lekiem stanowiącym kolejną opcję terapeutyczną w ciężkiej astmie, którego mechanizm działania związany jest z wpływem na działanie IL-5, a dostępne dane ukazują zadowalającą skuteczność kliniczną. Zwrócono jednak uwagę, że benralizumab charakteryzuje się nieco gorszym profilem bezpieczeństwa w stosunku do mepolizumabu, co wymaga uwagi nie tylko z klinicznego punktu widzenia, ale może także wpływać na niedoszacowanie kosztów w analizie ekonomicznej, przy zastosowanej metodzie analitycznej. Ponadto, wskazano na brak długoterminowych wyników dla dużej populacji pacjentów. Nieodstępne są także dane pochodzące z bezpośredniego porównania benralizumabu z komparatorem, a uzyskane wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością ze względu na: heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (różnice dot. populacji i czasu dokonywania pomiarów punktów końcowych) oraz brak formalnego testowania równoważności benralizumabu z mepolizumabem.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 93/2018 z dnia 12.10.2018 r.</b></p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b> Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Fasenna (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)”, pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania leku do niższych niż koszty terapii mepolizumabem i pogłębienia mechanizmów dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W uzasadnieniu powołano się głównie na ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa benralizumabu (BEN) w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową przeprowadzoną w oparciu o porównanie pośrednie z mepolizumabem (MEP) przez wspólną grupę referencyjną, czyli standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC) na podstawie kilku badań RCT.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p><b>Proponowana cena zbytu netto</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod EAN: 05000456031516: [REDACTED]</li> <li>Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN: 05000456059213: [REDACTED]</li> </ul>
<p><b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b></p>	Lek stosowany w ramach programu lekowego
<p><b>Poziom odpłatności</b></p>	Bezpłatnie
<p><b>Grupa limitowa</b></p>	[REDACTED]
<p><b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b></p>	[REDACTED]

--	--

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)”
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

	<p>[Redacted text]</p> <p>10)</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>9)</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

[REDACTED]	[REDACTED] 4)
[REDACTED]	[REDACTED] 4)
[REDACTED]	[REDACTED] 8)

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych: Fasenra (benralizumab), w postaci wstrzykiwacza oraz w postaci ampułko-strzykawki, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)”. Benralizumab jest obecnie objęty refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.44.

Produkt leczniczy Fasenra miałby być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach [REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Fasenra obejmują również instrument dzielenia ryzyka. [REDACTED]

Ekspert kliniczna, ankietowana przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii) jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazała: „W mojej ocenie dostępność do terapii biologicznej astmy jest dobra. Jednym z problemów kwalifikacji do programu astmy eozynofilowej jest wskazany poziom eozynofili powyżej 350 komórek na mikrolitr. [REDACTED]

[REDACTED]”. Z kolei prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel, Konsultant Krajowa w dziedzinie chorób płuc wskazała na „brak potencjalnych problemów. Terapia benralizumabem jest stosowana w ramach programu lekowego od listopada 2019 roku”.

Jako rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji prof. Jahnz-Różyk wskazała: „Zmiana niektórych zapisów programu lekowego dedykowanego astmie eozynofilowej”. Z kolei prof. Batura-Gabryel wskazała: „- wcześniejsze kierowanie pacjentów z ciężką astmą do ośrodków referencyjnych (przed zastosowaniem sterydów doustnych) w celu właściwego fenotypowania chorych, - bezpośrednio kierowanie pacjentów z ciężką astmą leczonych sterydami doustnymi do ośrodków referencyjnych, - możliwość stosowania terapii biologicznych poza ośrodkami

prowadzącymi program lekowy (wydanie leków na receptę), - wzrost liczby ośrodków prowadzących leczenie biologiczne”.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

ICD-10 J82 – eozynofilia płucna niesklasyfikowana gdzie indziej

- **Astma eozynofilowa<sup>2</sup>**, ICD-10: J82.1;
- Zespół Löfflera (zapalenie płuc Löfflera), ICD-10: J82.2;
- Eozynofilia (płucna) tropikalna BNO, ICD-10: J82.3;

Astma<sup>3</sup> (inaczej dychawica oskrzelowa) należy do chorób heterogenicznych charakteryzujących się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakterystycznymi objawami dla tej jednostki chorobowej są: przewlekłe zapalenia dróg oddechowych, świszczący oddech, duszności, uczucie ściskania w klatce piersiowej oraz kaszel o zróżnicowanej częstości i nasileniu. Objaw kaszlu jest związany z różnego stopnia utrudnieniami wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

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

**Astma eozynofilowa** (ang. eosinophilic asthma) jest definiowana jako rodzaj (podfenotyp) astmy oskrzelowej cechujący się podwyższoną liczbą eozynofili w krwi obwodowej, indukowanej płwocinie lub materiale pobranym w biopsji oskrzeli, pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek glikokortykosteroidów wziewnych. Eozynofilowy fenotyp astmy jest częściej rozpoznawany u dorosłych pacjentów z astmą o późnym początku niż u dzieci. Średni wiek rozpoznania schorzenia to 25-35 lat. We krwi obwodowej obserwuje się eozynofilię, a u części chorych prawidłowy lub umiarkowanie podniesiony poziom IgE.

Astma **ciężka** to taka postać choroby, która wymaga stosowania co najmniej dużych dawek glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych w połączeniu z długo działającym  $\beta$ -agonistą (LABA) lub wymagała stosowania GKS ogólnie przez ponad 50% dni w roku w celu uniknięcia utraty kontroli choroby, lub pozostaje niekontrolowana pomimo zastosowania opisanego powyżej leczenia. Astma ciężka stanowi duże obciążenie dla pacjenta, jego rodziny i systemu opieki zdrowotnej. Wynika to z nasilenia objawów choroby, kosztów leków, istotnego upośledzenia codziennej aktywności, pogorszenia jakości życia i ograniczeń w pełnieniu ról społecznych oraz pracy zawodowej.

Źródło: AWA OT.4331.25.2018, PTA 2019

**Komentarz Analityka Agencji:** przedmiotem niniejszego opracowania była ciężka postać astmy eozynofilowej identyfikowaną poprzez [REDACTED].

### Klasyfikacja

Tradycyjny podział astmy oskrzelowej uwzględniający etiologię choroby wyróżnia:

- astmę alergiczną – najczęściej rozpoznawaną w dzieciństwie, często współistniejącą z innymi chorobami atopowymi (egzema, alergiczny nieżyt nosa, alergie pokarmowe i wziewne), w badaniu płwociny stwierdza się zapalenie o typie eozynofilowym, dobrze reaguje na leczenie ICS;
- astmę niealergiczną – zwykle u osób dorosłych, przebieg postępujący, w badaniu płwociny stwierdza się zapalenie neutrofilowe, eozynofilowe lub zawierające nieznaczną ilość komórek zapalnych, odpowiedź na GKS wziewne jest gorsza niż w przypadku astmy alergicznej.

Ponadto wyróżnia się trzy fenotypy astmy: o późnym początku, z utrwaloną obturacją oskrzeli i współistniejącą z otyłością.

<sup>2</sup> **Komentarz Analityka Agencji:** astma eozynofilowa w niektórych opracowaniach nazywana jest dychawicą eozynofilową.

<sup>3</sup> Nowa definicja astmy została sformułowana w 2014 roku przez międzynarodową grupę ekspertów zrzeszonych w inicjatywie na rzecz zwalczania astmy (ang. Global Initiative for Asthma, GINA).



Ze względu na podłoże molekularne wyróżnia się także podział schorzenia na astmę związaną z odpowiedzią immunologiczną typu Th2 (Th2 high) i bez tej odpowiedzi (Th2 low).

Z uwagi na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych (oceny na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w płwocinie indukowanej) wyróżnia się astmę **eozynofilową**, neutrofilową, mieszaną oraz ubogokomórkową.

W codziennej praktyce klinicznej podstawowe znaczenie ma klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli. Wg WHO astma niekontrolowana dotyczy pacjentów, u których stwierdza się ryzyko wystąpienia częstych zaostrzeń (lub zgonu) i/lub objawy niepożądane zastosowanego leczenia i/lub skutki choroby przewlekłej, w tym nieprawidłowe funkcjonowanie układu oddechowego lub nieprawidłowy rozwój płuc w przypadku pacjentów pediatrycznych. Eksperti WHO wyróżniają trzy typy ciężkiej astmy:

- astma ciężka nieleczona – ciężki przebieg choroby wynika z braku dostępności lub niestosowania odpowiedniego leczenia;
- astma ciężka trudna do leczenia – brak odpowiedzi na terapię lub słaba odpowiedź wynika z obecności innych czynników niż astma, np. niestosowania się do zaleceń lekarskich, czynników środowiskowych, takich jak dym tytoniowy, alergeny wewnątrzdomowe lub zawodowe, czynniki psychospołeczne i choroby współtowarzyszące;
- astma ciężka oporna na leczenie – nie osiąga się kontroli choroby pomimo stosowania największych dawek zalecanych leków (astma oporna na leczenie, astma steroidooporna) lub kontrola choroby możliwa jest wyłącznie przy zastosowaniu największych dawek leków (np. astma steroidozależna).

W powyższych definicjach zwrócono uwagę na fakt, że trudności w osiągnięciu optymalnej kontroli choroby nie zawsze muszą wynikać z ciężkiego przebiegu astmy, lecz mogą być związane z objawami chorób współtowarzyszących, obecnością czynników środowiskowych lub zawodowych i problemami praktycznymi (np. niestosowanie się do zaleceń lekarskich). W praktyce rozpoznanie astmy ciężkiej z punktu widzenia rozważań o potencjalnym wskazaniu do terapii biologicznej wymaga wykluczenia przedstawionych powyżej czynników utrudniających osiągnięcie optymalnej kontroli choroby.

Komitet GINA (Global Initiative for Asthma) wyróżnia astmę trudną do leczenia definiując tą postać jako astmę niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia stopnia 4. lub 5.<sup>4</sup> lub astmę wymagającą takiego leczenia do podtrzymania dobrej kontroli objawów schorzenia i redukcji ryzyka zaostrzeń. Równocześnie autorzy wytycznic GINA rozróżniają przypadki trudnego leczenia astmy wynikającej z modyfikowalnych przyczyn jak nieprawidłowa technika inhalacji, niestosowanie się do zaleceń lekarskich, palenie papierosów lub występowanie chorób współistniejących. Ciężka postać astmy wg GINA uwzględnia przypadki pacjentów z niekontrolowaną chorobą pomimo właściwego leczenia maksymalnymi optymalnymi dawkami leków lub pogorszenie kontroli objawów po próbie redukcji dawkowania. Zdaniem ekspertów stosowanie terminu „ciężka oporna na leczenie astma” nie jest aktualnie właściwe z uwagi na dostępność nowych leków biologicznych. Chorzy z ciężką postacią choroby na-rażeni są na występowanie uciążliwych objawów, zaostrzeń oraz poważnych powikłań stosowanych leków. Cięższy przebieg choroby oraz częstsze zaostrzenia rzutujące na jakość życia pacjentów nie zależą od poziomu eozynofilii.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.7.>, dostęp 09.03.2021 r., PTA 2019, GINA 2020

## Epidemiologia

Astma oskrzelowa jest obecnie najczęstszą chorobą przewlekłą występującą u dzieci i u osób do 40. roku życia. Szacuje się, że około 4 milionów osób w Polsce cierpi z powodu objawów astmy oskrzelowej, jednakże niemal połowa nie wie o swojej chorobie. Według szacunków Global Burden of Disease (GBD) w Polsce w 2017 r. na astmę chorowało 4 917 osób na 100 tys. ludności, czyli 1,9 mln osób. Częściej na ciężką astmę chorują kobiety, osoby, u których stwierdzono nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy i substancje pochodne). Uważa się także, że większość chorych na ciężką astmę to alergicy.

Częstość występowania astmy ciężkiej szacuje się na ok. 5–10% chorych na astmę oskrzelową. Dane dotyczące epidemiologii ciężkiej astmy w Polsce pochodzą z badań ogólnopolskich – PMSEAD (ang. Polish Multicenter

<sup>4</sup> Według GINA istnieje 5 stopni leczenia astmy oskrzelowej. Stopień **pierwszy** obejmuje jedynie leczenie „na żądanie” krótko działającym beta-2-mimetykiem wziewnym. W stopniu **drugim** celowe jest wprowadzenie GKS wziewnego w małej dawce, alternatywnie leku przeciwleukotrienowego. W stopniu **trzecim** zalecane jest, oprócz utrzymania leczenia doraźnego, leczenie GKS wziewnym w małej dawce w połączeniu z długo działającym beta-2-agonistą, lekiem przeciwleukotrienowym lub teofiliną, bądź zastosowanie GKS w dużej lub średniej dawce. Stopień **czwarty** obejmuje podwyższenie dawki GKS wziewnego do średniej lub dużej, utrzymanie leczenia beta-2-mimetykiem długo działającym, oraz dołączenie leku przeciwleukotrienowego lub teofiliny. U osób, u których pomimo zaproponowanych leków nie uzyskuje się kontroli astmy, zalecane jest przejście na **piąty** stopień, który obejmuje terapię GKS systemowym lub lekiem biologicznym. Źródło: GINA 2020

Study of the Epidemiology of Allergic Diseases) przeprowadzonego w latach 1999-2008 wśród pacjentów w wieku od 3 do 80 lat oraz z badania ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) przeprowadzonego w latach 2006-2008. Według danych przedstawionych w badaniu PMSEAD pod koniec XX wieku chorobowość na ciężką postać astmy oskrzelowej w Polsce wynosiła około 8,6% wśród dzieci oraz 5,4% wśród dorosłych. W pierwszym dziesięcioleciu XXI wieku wskaźnik chorobowości na powyższą jednostkę chorobową w Polsce był wyższy i osiągnął 9% w grupie dzieci w wieku 6-7 lat, 10% w przedziale wiekowy 13-14 lat oraz 7% wśród dorosłych w wieku 20-44 lat. Należy jednak zwrócić uwagę, że w Polsce nie przeprowadzono do tej pory ogólnopolskiego rejestru pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, ani nie było takich badań epidemiologicznych. Wobec powyższego, liczba chorych na ciężką astmę oskrzelową w Polsce nie jest dokładnie znana.

Szczegółowe dane epidemiologiczne dotyczące astmy eozynofilowej także nie są znane. Według danych literaturowych szacuje się, że około 5% dorosłych pacjentów z rozpoznaniem astmy oskrzelowej będzie spełniało kryteria eozynofilowego fenotypu choroby.

Astma oskrzelowa jest schorzeniem występującym także powszechnie na całym świecie. Szacuje się, że ogółem około 358 mln osób dotyczy to rozpoznanie, a do 2025 r. liczba ta może powiększyć się o kolejne 100 mln chorych. Z uwagi na brak precyzyjnych i powszechnie akceptowalnych definicji astmy szczegółowe dane epidemiologiczne dotyczące tej jednostki chorobowej w poszczególnych krajach są trudne do porównania.

Astma oskrzelowa jest przyczyną < 1% zgonów w większości krajów na świecie. Według danych WHO astma jest przyczyną 495 000 zgonów rocznie na świecie. Pomimo, iż astma oskrzelowa cechuje się stosunkowo niską umieralnością, jest równocześnie istotnym czynnikiem rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). W tabeli poniżej podsumowano odnalezione wskaźniki chorobowości i umieralności w różnych regionach świata w 2017 r.

**Tabela 6. Wartości wskaźników chorobowości oraz umieralności z powodu astmy w regionach świata w 2017 r. [NFZ 2020]**

Region	Wskaźnik chorobowości (na 100 000)	Wskaźnik umieralności (na 100 000)
Oceania	10 026,2	31,8
Europa Zachodnia	5 742,7	1,4
Ameryka Północna	4 993,1	1,2
Afryka Północna i Bliski Wschód	4 950,6	4,5
Ameryka Łacińska i Karaiby	4 301,6	1,4
Europa Centralna	4 261,3	1,4
Afryka	4 027,1	5,0
Azja Środkowa	3 349,8	2,2
Europa Wschodnia	3 166,3	1,1
Azja Południowa	2 352,7	16,2
Azja Wschodnia	2 238,6	1,7
<b>Świat</b>	<b>3 568,9</b>	<b>6,5</b>

Źródło: NFZ 2020, GINA 2020, PTA 2019,

## Rokowanie

Ciężka postać astmy oskrzelowej wiąże się z poważnymi powikłaniami i złym rokowaniem. Pacjenci, którzy cierpią z powodu ciężkiej niekontrolowanej astmy, doświadczają uporczywych objawów dziennych i nocnych, które istotnie ograniczają ich codzienną aktywność życiową. Częściej też niż chorzy z lżejszymi postaciami astmy doświadczają ciężkich zaostrzeń astmy, częściej wymagają leczenia i hospitalizacji. Również ryzyko zgonu z powodu astmy w tej grupie jest najwyższe. Astma ciężka jest też często przyczyną ciężkich nieodwracalnych zaburzeń wentylacji prowadzących do inwalidztwa oddechowego. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że funkcja płuc jest czynnikiem prognostycznym przeżycia i że jej wartości korelują z większym ryzykiem zgonu z przyczyn ogólnych i naczyniowo-sercowych. W grupie chorych na ciężką astmę oskrzelową często stwierdza się współwystępowanie innych problemów zdrowotnych. Niektóre z nich wynikają z podobnych patomechanizmów choroby, takich jak np. alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry, pokrzywki alergiczne, alergie pokarmowe czy reakcje anafilaktyczne, inne mogą być powikłaniem stosowanych leków, w szczególności systemowych GKS.

Rozpoznanie astmy eozynofilowej jest związane z gorszym rokowaniem w porównaniu do astmy nieeozynofilowej. Wysoki poziom eozynofilii w płwocinie lub biopsji oskrzeli jest związany z gorszą kontrolą objawów choroby i cięższym przebiegiem, a także poważniejszymi zaostrzeniami. Wykazano, że wśród chorych z ciężką postacią astmy, pacjenci z fenotypem eozynofilowym prawie 20 razy częściej wymagali intubacji w porównaniu do astmy o podłożu zapalnym innym niż eozynofilowej.

Źródło: de Groot 2015, Kupryś-Lipińska 2015

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertek klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 7. Liczebność populacji według ekspertek klinicznych

Oceniana populacja	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez [redacted]	„Liczba chorych na astmę ciężką to ok. 65 tys., zarejestrowanych w bazach NFZ. Nie posiadam informacji, ilu z nich charakteryzuje się wskazaną [redacted]”	„Liczba nowych chorych zarejestrowanych w bazach NFZ to ok. 4 tys. Nie posiadam informacji, ilu z nich ma wskazaną we wniosku [redacted]”	„Nie posiadam takich informacji”	„Dane własne oraz: <a href="https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/330/mod_resource/content/1/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf">https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/330/mod_resource/content/1/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf</a> Statystyka JGP - NFZ. Dostęp: <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl">https://statystyki.nfz.gov.pl</a> ”
Pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą oskrzelową, u których występują cechy fenotypowe zarówno astmy alergicznej IgE-zależnej, jak i eozynofilowej (chorzy, którzy mogliby rozpocząć leczenie benralizumabem w miejsce omalizumabu)	„Okolo 30% pacjentów ma nakładające się fenotypy astmy alergicznej IgE zależnej i astmy eozynofilowej”	„Okolo 30% pacjentów ma nakładające się fenotypy astmy alergicznej IgE zależnej i astmy eozynofilowej”	„Ok. 200 osób”	“Frank C. Abers, Hana Müllerová, Necdet B. Gunsoy, Ji-Yeon Shin, Linda M. Nelsen, Eric S. Bradford, Sarah M. Cockle & Robert Y. Suruki (2018) Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study, Journal of Asthma, 55:2, 152-160, DOI: 10.1080/02770903.2017.1322611”
	prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowa w dziedzinie chorób płuc			
Pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez [redacted]	“2500”	“100”	“5%”	“NFZ 2020 GINA 2020 GUS 2020”
Pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą oskrzelową, u których występują cechy fenotypowe zarówno astmy alergicznej IgE-zależnej, jak i eozynofilowej (chorzy, którzy mogliby rozpocząć leczenie	“500”	“-“	“5%”	„Tran 2014”

Oceniana populacja	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
benralizumabem w miejsce omalizumabu)				

Z kolei szacunkową liczbę pacjentów w latach 2017-2020 według informacji z danych pozyskanych od NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Liczebość pacjentów według danych NFZ**

Liczba pacjentów dorosłych	2017	2018	2019	2020
Un kalne, niepowtarzające się numery PESEL z rozpoznaniem głównym oraz współistniejącym według kodu ICD-10: J45	747 434	742 697	760 708	526 355
Un kalne, niepowtarzające się numery PESEL z rozpoznaniem głównym oraz współistniejącym według kodu ICD-10: J82	809	743	1236	1018
Un kalne, niepowtarzające się numery PESEL aktualnie leczonych benralizumabem (produkt leczniczy Fasenna) w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 82)”	0	0	42	140
Z rozpoznaniem głównym oraz współistniejącym według kodów: ICD-10: J45, ICD-10: J82, leczeni za pomocą benralizumabu, omalizumabu lub mepolizumabu	3	13	461	620

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- krajowe wytyczne kliniczne:
  - Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), [<https://www.pta.med.pl/>];
- zagraniczne wytyczne kliniczne:
  - Global Initiative for Asthma (GINA), [<https://ginasthma.org/>];
  - British Thoracic Society (BTS), [<https://www.brit-thoracic.org.uk/>];
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), [<https://www.sign.ac.uk/>];
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), [<https://www.nice.org.uk/>];
  - European Respiratory Society (ERS), [<https://www.ersnet.org/>];
  - American Thoracic Society (ATS), [<https://www.thoracic.org/>];
  - Canadian Thoracic Society (CTS), [<https://cts-sct.ca/>];
  - National Asthma Council Australia (NACA), [<https://www.nationalasthma.org.au/>];
  - Asthma and Respiratory Foundation New Zealand (ARFNZ), [<https://www.asthmafoundation.org.nz/>];

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.03.2021 r. W wyniku przeszukiwań wykonanych przez analityków Agencji odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego u osób dorosłych z ciężką postacią astmy oskrzelowej: polskie (PTA) z 2019 r., ogólnoswiatowe (GINA) z 2020 oraz (ERS/ATS) z 2020, australijskie (NACA) z 2020, nowozelandzkie (ARFNZ) z 2020, brytyjskie (BTS/SIGN) z 2019 oraz kandyjskie (CTS) z 2017 roku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTA 2019 (Polska)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	<p><b>Wytyczne odnoszą się do leczenia ciężkiej postaci astmy oskrzelowej</b></p> <p>Astma ciężka stanowi duże obciążenie dla pacjenta, jego rodziny i systemu opieki zdrowotnej. Wynika to z nasilenia objawów choroby, kosztów leków, istotnego upośledzenia codziennej aktywności, pogorszenia jakości życia i ograniczeń w pełnieniu ról społecznych oraz pracy zawodowej. Przy nieskuteczności 4. stopnia leczenia wg klasyfikacji GINA (pośrednie i wysokie dawki ICS + LABA) pacjent powinien być skierowany do ośrodka specjalistycznego w celu rozważenia zastosowania dodatkowego leczenia, a metody jego intensyfikacji obejmują między innymi: uwzględnienie tiotropium, włączenie terapii biologicznej anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce <math>\alpha</math> receptora dla anti-IL-5R<math>\alpha</math> (<b>benralizumab</b>) (5. stopień leczenia wg klasyfikacji GINA). Ze względu na obciążenia dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej wynikające ze stosowania GKS ogólnie w przypadku astmy ciężkiej, intensyfikacja terapii powinna w pierwszej kolejności uwzględniać włączenie terapii biologicznej, a nie stosowanie GKS ogólnie. Wśród pozostałych metod terapeutycznych wyróżnia się możliwość przeprowadzenia termoplastyki oskrzeli. Leki biologiczne dostępne są dla pacjentów z astmą w Polsce w ramach programu terapeutycznego leczenia astmy ciężkiej. Schemat postępowania w leczeniu ciężkiej postaci astmy wg PTA przedstawiono na rycinie poniżej:</p> <p><b>Rysunek 1. Proponowany schemat skierowania pacjentów z astmą ciężką do terapii biologicznej z uwzględnieniem kryteriów programu terapeutycznego w Polsce [PTA 2019]</b></p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji</i></p>
<p><b>GINA 2020 (Świat)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	<p><b>Zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami z ciężką oraz trudną do leczenia (ang. difficult-to-treat) astmą u dorosłych i młodzieży</b></p> <p>W przypadku leczenia pacjentów z ciężką astmą oskrzelową zastosowanie znajdują: tiotropium, leki przeciwleukotrienowe (ang. leukotriene receptor antagonists, LTRA), niskie dawki makrolidów oraz leczenie biologiczne. Autorzy wytycznych zalecają unikanie podtrzymującej terapii doustnymi GKS, jeśli dostępne są inne metody terapeutyczne. Po każdej modyfikacji leczenia konieczna jest cykliczna ocena skuteczności. W przypadku braku obserwacji korzystnych efektów terapii należy rozważyć inną opcję leczniczą.</p> <p>W wytycznych wśród terapii zaliczanych do grupy leków biologicznych anti-IL-5 i anti-IL5R wyróżniono mepolizumab i reslizumab (anti-IL-5) oraz benralizumab (anti-IL5R). Kryteria włączenia powyższego leczenia zakładają występowanie ciężkich zaostrzeń astmy w ostatnim roku oraz eozynofilii we krwi obwodowej (np. <math>\geq 300/\mu\text{l}</math>). Zaznaczono, że w niektórych przypadkach punkt odcięcia dla poziomu eozynofilii może być inny. Wśród czynników, które potencjalnie wskazują na lepszą odpowiedź astmy na zastosowane leczenie wyróżniono: wysoki poziom eozynofilii we krwi obwodowej, dużą liczbę ciężkich zaostrzeń w poprzednim roku, astmę o początku w wieku dorosłym, polipy nosa oraz leczenie podtrzymujące doustnymi GKS.</p> <p>Natomiast u pacjentów z ciężką postacią choroby, u których występują zaostrzenia i brak kontroli objawów pomimo stosowania wysokich dawek ICS-LABA (wziewne glikokortykosteroidy + długodziałające <math>\beta 2</math>-mimetyki, ang. inhaled glucocorticosteroids + ang. long-acting beta-agonists) lub podtrzymującej terapii doustnymi GKS, zaleca się</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wdrożenie leczenia biologicznego oraz redukcję lub całkowite odstawienie doustnych GKS z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa.</p> <p>Podsumowanie rekomendowanych sposobów leczenia biologicznego w ciężkiej i trudnej do leczenia astmie oskrzelowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>omalizumab – zaleca się u pacjentów w wieku <math>\geq 6</math> lat z umiarkowaną lub ciężką alergiczną astmą niekontrolowaną po zastosowaniu leczenia stopnia 4-5 [poziom dowodów: A];</li> <li>mepolizumab – zaleca się u pacjentów w wieku <math>\geq 6</math> lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia stopnia 4-5 [poziom dowodów: A];</li> <li>reslizumab – zaleca się u pacjentów w wieku <math>\geq 18</math> lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia stopnia 4-5 [poziom dowodów: A];</li> <li><b>benralizumab – zaleca się u pacjentów w wieku <math>\geq 12</math> lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia stopnia 4-5 [poziom dowodów: A];</b></li> <li>dupilumab – zaleca się u pacjentów w wieku <math>\geq 12</math> lat z ciężką astmą typu 2 lub astmą wymagającą podtrzymującego leczenia GKS doustnymi [poziom dowodów: A];</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u>  A – randomizowane kontrolowane badania (RCT) i metaanalizy. Bogate źródła danych;  B – randomizowane kontrolowane badania (RCT) i metaanalizy. Ograniczona ilość danych;  C – nierandomizowane badania oraz badania obserwacyjne;  D – doniesienia konferencyjne.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> brak informacji</p>
<p><b>ERS/ATS 2020 (Europa/Stany Zjednoczone)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> European Respiratory Society oraz American Thoracic Society</p>	<p><b><u>Wspólne wytyczne towarzystwa europejskiego oraz amerykańskiego dotyczące leczenia ciężkiej postaci astmy</u></b></p> <p>Zalecane jest zastosowanie leczenia biologicznego w postaci produktów biologicznych anti-IL5 (mepolizumab, reslizumab) lub anti-IL5R (<b>benralizumab</b>) w ramach terapii dodatkowej (<i>add-on</i>) u dorosłych pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą o <b>eozynofilowym</b> fenotypie. W wytycznych podkreślono, że zastosowanie anti-IL5 prowadzi do redukcji zaostrzeń u pacjentów. Dane literaturowe sugerują, że mepolizumab i benralizumab są skuteczne w redukcji dawki doustnych GKS u pacjentów z astmą steroidozależną. Ponadto, w dokumencie analizowano punkty odcięcia dla markerów (eozynofilia obwodowa) wskazujących na konieczność włączenia poszczególnych terapii biologicznych. Pomimo powszechnie przyjętej strategii leczenia wskazującej na zastosowanie terapii anti-IL5 wśród pacjentów z wyższym poziomem eozynofili w krwi obwodowej, przeanalizowane doniesienia naukowe <b>nie wykazują, że określony poziom eozynofilii we krwi <math>\geq 150/\mu\text{l}</math> dla mepolizumabu, <math>\geq 300/\mu\text{l}</math> dla benralizumabu i <math>\geq 400/\mu\text{l}</math> dla reslizumabu jest bezwzględny progamiem odpowiedzi na leczenie, ponieważ korzyści kliniczne można nadal obserwować u pacjentów z wynikami poniżej tych wartości.</b></p> <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u> brak informacji</p>
<p><b>NACA 2020 (Australia)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące postępowania z chorymi z ciężką postacią astmy oskrzelowej</u></b></p> <p>Wyróżnia się możliwość zastosowania trzech preparatów przeciwciał monoklonalnych stanowiących leczenie biologiczne dedykowane pacjentom z ciężką astmą niekontrolowaną pomimo leczenia standardowymi schematami, w tym wysokimi dawkami GKS wziewnych i LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>benralizumab</b> – przeciwciało anti-IL-5R – terapia dodatkowa (<i>add-on</i>) w leczeniu ciężkiej postaci niekontrolowanej astmy <b>eozynofilowej</b> u dorosłych i młodzieży <math>\geq 12</math> rż;</li> <li>mepolizumab – przeciwciało anti-IL-5 – terapia dodatkowa (<i>add-on</i>) w leczeniu ciężkiej postaci niekontrolowanej astmy <b>eozynofilowej</b> u dorosłych i młodzieży <math>\geq 12</math> rż;</li> <li>omalizumab – przeciwciało anti-IgE – terapia dodatkowa (<i>add-on</i>) w leczeniu ciężkiej postaci niekontrolowanej astmy alergicznej u dorosłych, młodzieży i dzieci <math>\geq 6</math> rż;</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u> brak informacji</p>
<p><b>ARFNZ 2020 (Nowa Zelandia)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczą postępowania w ciężkiej postaci astmy</u></b></p> <p>Wśród terapii dodatkowych (<i>add-on</i>) w leczeniu astmy autorzy wytycznych wskazują na korzyści ze stosowania leczenia biologicznego (omalizumab, mepolizumab lub <b>benralizumab</b>). Podkreśla się rolę przeciwciał monoklonalnych w leczeniu szczególnej populacji pacjentów z ciężką, niekontrolowaną postacią choroby. W szczególności efekty leczenia mogą być widoczne u chorych z ciężką astmą i podwyższonym stężeniem IgE i markerów zapalenia typu 2 (<b>eozynofilia krwi obwodowej</b>).</p> <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u> brak informacji</p>
<p><b>BTS/SIGN 2019 (Wielka Brytania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania z pacjentami z rozpoznaniem astmy oskrzelowej</u></b></p> <p>W wytycznych przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania leków biologicznych. Pacjenci, u których rozważa się podanie leczenia biologicznego powinni zostać poddani badaniom potwierdzającym prawidłowe rozpoznanie astmy oskrzelowej oraz ocenie poprawności dotychczasowego leczenia. Zdaniem autorów wytycznych omalizumab podawany podskórnie należy rozważyć u chorych z ciężką postacią astmy leczonych wysokimi dawkami doustnych GKS [siła rekomendacji: B]. Mepolizumab, reslizumab i <b>benralizumab</b> mogą zostać rozważone w leczeniu pacjentów z ciężką postacią astmy u pacjentów leczonych wysokimi dawkami doustnych GKS [siła rekomendacji: A].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Autorzy publikacji przedstawili wyniki przeglądu systematycznego Farne 2017<sup>5</sup> dotyczącego dostępnych terapii przeciwciałami monoklonalnymi przeciw interleukinie-5 (IL-5), w tym badania z użyciem benralizumabu (pięć badań odnoszących się do podania podskórnego), mepolizumabu (cztery badania) i reslizumabu (cztery badania). Łącznie w przytoczonych badaniach 6 000 pacjentów w wieku powyżej 12 lat, z których większość cierpiało na ciężką astmę <b>eozynofilową</b>, zgłosiło zmniejszenie częstości zaostrzeń astmy i nieplanowanych wizyt na oddziale ratunkowym / nieplanowanych wizyt lekarskich (grupa stosująca BEN i grupa mepolizumabu) oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń astmy (grupa reslizumabu) w porównaniu z placebo. Nie zgłoszono żadnych poważnych, nadmiernych zdarzeń niepożądanych, chociaż znacznie więcej pacjentów otrzymujących benralizumab niż placebo przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, wymaga to dalszych badań. W przeglądzie nie analizowano potencjalnego efektu oszczędzającego podawanie steroidów w terapii anty-IL5 [poziom dowodów: 1++].</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT ocenione na 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub zbiór dowodów składających się głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio odnoszący się do populacji docelowej, wykazujący ogólną spójność wyników;</p> <p>B – zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2++, bezpośrednio odnoszący się do populacji docelowej, wykazujący ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenianych jako 1++ lub 1+;</p> <p>C – zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2+, bezpośrednio odnoszący się do populacji docelowej, wykazujący ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2++;</p> <p>D – poziom dowodów 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+;</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1++ – wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1+ – dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1 – metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>2++ – wysokiej jakości systematyczne przeglądy kliniczne lub badania kohortowe, wysokiej jakości badania kliniczne lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem pomyłki lub uprzedzeń oraz dużym prawdopodobieństwem, że istnieje związek przyczynowy;</p> <p>2+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem pomyłki lub uprzedzeń oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że istnieje związek przyczynowy;</p> <p>2 – badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem pomyłki lub uprzedzeń oraz znacznym ryzykiem, że istnieje związek przyczynowy;</p> <p>3 – opisy lub serie przypadków;</p> <p>4 – opinie ekspertów;</p>
<p><b>CTS 2017 (Kanada)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia ciężkiej postaci astmy</b></p> <p>W odniesieniu do terapii biologicznej anty-IL5 leczenie może być rozważone u dorosłych pacjentów <math>\geq 18</math> r.ż. z ciężką eozynofilową postacią astmy oskrzelowej, u których obserwuje się nawracające zaostrzenia choroby pomimo optymalnego leczenia uwzględniającego wysokie dawki wziewnych GKS i co najmniej jednym lekiem kontrolującym przebieg choroby. Ponadto, terapia ta jest zalecana również u dorosłych z astmą <b>eozynofilową</b> steroidozależną. Autorzy wytycznych zaznaczają, że analiza poziomu eozynofilii we krwi obwodowej może wskazać chorych, którzy odpowiedzą na zastosowane leczenie anty-IL5. Większą redukcję w liczbie zaostrzeń astmy obserwowano wśród pacjentów z wyższymi wartościami eozynofilii krwi obwodowej. Dla <b>benralizumabu</b> określono wartość progową eozynofilii na poziomie <math>\geq 300</math> kom./<math>\mu</math>l.</p> <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u> brak informacji</p>

Przedmiotem niniejszego opracowania jest leczenie pacjentów z ciężką postacią astmy eozyfilowej ( ), wobec powyższego w niniejszym podsumowaniu przedstawiono głównie zalecenia dotyczące leczenia biologicznego w przedmiotowej populacji.

W odnalezionych wytycznych, leczenie biologiczne wskazywane jest jako terapia dodatkowa (*add-on*) leczenia ciężkiej postaci astmy oskrzelowej. Wśród wspomnianych w wytycznych dodatkowych technologii lekowych, w zależności od mechanizmu działania, wyróżnia się omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab oraz dupilumab. Autorzy wytycznych zgodnie rekomendowali zastosowanie omalizumabu (przeciwciało anty-IgE) w terapii pacjentów z ciężką postacią astmy alergicznej. Z kolei benralizumab, mepolizumab i reslizumab (przeciwciała anty-IL5) były wskazywane jako skuteczne terapie w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozyfilowej. W wytycznych na ogół nie podawano progów odcięcia poziomu eozynofilii we krwi obwodowej, które predysponowałyby do wdrożenia leczenia konkretną cząsteczką. Jedynie we wspólnym stanowisku towarzystwa europejskiego oraz amerykańskiego (ERS/ATS 2020) oraz w rekomendacjach kanadyjskich (CTS 2017) odniesiono się do progowego poziomu eozynofilii we krwi ( $\geq 300/\mu$ l eozynofilii we krwi obwodowej), przy którym

<sup>5</sup> Farne H. A., Wilson A., Powell C., Bax L., Milan S. J. (2017). Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 9, doi:10.1002/14651858.cd010834.pub3.

zastosowany benralizumab w znaczącym stopniu przyczynił się do redukcji liczby zaostrzeń astmy. Należy jednak zwrócić uwagę, że w wytycznych ERS/ATS 2020 sugeruje się, że określony poziom eozynofilii we krwi  $\geq 300/\mu\text{l}$  dla benralizumabu nie jest bezwzględnym progiem odpowiedzi na leczenie, ponieważ korzyści kliniczne można nadal obserwować u pacjentów z wynikami poniżej tej wartości.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, z których dwie dopuszczono do procedowania. Przedstawiono je w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertek klinicznych**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<b>prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel, Konsultant Krajowa w dziedzinie chorób płuc</b>					
„Standardowe leczenie (w GKS+ LABA), ew. tiotropium + doustne kortykosterydy”	„95-100%”	„80-90%”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„GINA 2020”
„omalizumab”	„2%”	„1%”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Kucharczyk 2020”
<b>prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii</b>					
„Omalizumab”	„N=572 (48.3%)”	„Ocena nie jest możliwa, Prawdopodobnie trochę mniej”	„Świadczenie gwarantowane”	„W astmie alergicznej zaleźnej IgE”	„Dane NFZ za pierwsze półrocze 2020 roku”
„Mepolizumab”	„N=473 (39.9%)”	„Ocena nie jest możliwa, Prawdopodobnie trochę mniej”	„Świadczenie gwarantowane”	„W astmie eozynofilowej”	„Dane NFZ za pierwsze półrocze 2020 roku”
„Benralizumab”	„N=139 (11.7%)”	„Ocena nie jest możliwa, Prawdopodobnie trochę więcej”	„Świadczenie gwarantowane”	„W astmie eozynofilowej”	„Dane NFZ za pierwsze półrocze 2020 roku”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 18.02.2021 r.), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy oskrzelowej są:

- preparaty stosowane w ramach leczenia doraźnego,
- preparaty kontrolujące przebieg choroby,
- środki immunomodulujące.



Wśród leków biologicznych (immunomodulujących) objętych refundacją w Polsce wyróżnia się omalizumab<sup>6</sup>, mepolizumab<sup>7</sup> i benralizumab<sup>8</sup>. Wszystkie trzy technologie są dostępne w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”.

nie mogą być aktualnie leczeni za pomocą mepolizumabu lub benralizumabu, gdyż są one ostepne w ramach powyższego PL dla chorych z eozynofilią  $\geq 350$  komórek/ $\mu$ l.

Pacjenci z wnioskowanej populacji mogą zostać poddani leczeniu omalizumabem, jeśli jednocześnie rozpoznano u nich astmę alergiczną IgE zależną i spełniane są pozostałe kryteria włączenia do leczenia omalizumabem w ramach PL.

Doraźna oraz długotrwała terapia kontrolująca przebieg choroby jest refundowana w populacji całkowitej pacjentów z astmą oskrzelową (w tym dorosłych z ciężką astmą eozynofilową). Wśród terapii stosowanych doraźnie refundowane są: krótkodziałające  $\beta$ -mimetyki e, leki przeciwcholinergiczne oraz doustne glikokortykosteroidów. W ramach długotrwałej terapii kontrolującej przebieg choroby refundacją w Polsce objęte są:  $\beta$ -mimetyki długodziałające, wziewne glikokortykosteroidy, leki przeciwcholinergiczne oraz preparaty złożone, w tym: połączenie budesonidu z formoterolem, flutykazonu z salmeterolem, beklometazonu z formoterolem lub fenoterolu z ipratropium.

Wymienione wyżej substancje stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej objęte są refundacją w różnych trybach – część w ramach programu lekowego (załącznik B Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r.), część w ramach refundacji aptecznej na receptę (załącznik A1 Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r.), a także refundowane są świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy o świadczeniach (załącznik D Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r.) oraz przysługują świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43b ust. 1 ustawy o świadczeniach (załącznik E Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r.).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli nr 51, w rozdziale 15. niniejszej AWA, stanowiącej załącznik nr 1.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Leczenie standardowe (SoC)</b></p> <p>skojarzenie ICS w wysokich dawkach z LABA oraz OCS</p> <p>lub</p> <p>skojarzenie ICS i OCS z tiotropium (LAMA) lub LTRA</p>	<p>„Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno krajowymi jak i zagranicznymi, jako standardowe postępowanie wśród pacjentów z ciężką postacią astmy oskrzelowej w leczeniu przewlekłym najczęściej stosuje się wziewne glikokortykosteroidy oraz długodziałające <math>\beta</math>2-mimetyki lub glikokortykosteroidy doustne. Populacja docelowa dla ocenianej interwencji dotyczy pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą, [redacted]. Oznacza to stopień 5 leczenia astmy wg GINA, gdzie chory przyjmuje wysokie dawki ICS w połączeniu z LABA jako podstawę terapii (...). U wszystkich chorych w każdym stopniu leczenia rekomenduje się doraźne stosowanie SABA np. przy pogorszeniu objawów lub przed planowanym wysiłkiem. Wobec powyższego głównym komparatorem dla ocenianej interwencji będzie <b>leczenie standardowe (SoC)</b>, które w przypadku populacji docelowej benralizumabu w Polsce uwzględnia w pierwszej kolejności <b>skojarzenie ICS w wysokich dawkach z LABA oraz OCS</b>, ale zgodnie ze standardami leczenia astmy oraz sytuacją refundacyjną w Polsce SoC u części pacjentów może również obejmować połączenie <b>ICS i OCS z tiotropium (LAMA) lub LTRA</b> (postępowanie alternatywne dopuszczone w obecnym programie lekowym).”</p>	<p><b>Wybór komparatora uznano za zasadny.</b></p>

<sup>6</sup> Wskazanie zarejestrowane: leczenie astmy alergicznej u dorosłych pacjentów, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat) z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E). Źródło: ChPL Xolair 2020. Wskazanie refundowane w Polsce: PL B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 82) oraz PL B.107 „Leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”. Źródło: Obwieszczenie MZ z 18 lutego 2021 r.

<sup>7</sup> Wskazanie zarejestrowane: leczenie uzupełniające u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Źródło: ChPL Nucala 2020. Wskazanie refundowane w Polsce: PL B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 82). Źródło: Obwieszczenie MZ z 18 lutego 2021 r.

<sup>8</sup> Wskazanie zarejestrowane: podtrzymujące leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ -mimetykami. Źródło: ChPL Fasenna 2020. Wskazanie refundowane w Polsce: PL B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 82). Źródło: Obwieszczenie MZ z 18 lutego 2021 r.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Omalizumab (+ SoC)	„Omalizumab jest refundowany u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową z całkowitym IgE w surowicy na poziomie 30-1500 IU/ml. Należy zaznaczyć, że u części pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą oskrzelową będą występować cechy fenotypowe zarówno astmy alergicznej IgE-zależnej jak i eozynofilowej. Sugeruje się, że szczególnie w przypadku przyjęcia [redacted] pacjenci z astmą alergiczną mogą równocześnie spełniać kryteria rozpoznania astmy eozynofilowej. Wobec powyższego, w części populacji docelowej jako komparator dla ocenianej interwencji można wskazać lek biologiczny – <b>omalizumab (+ SoC)</b> .”	Wybór komparatora uznano za zasadny.

W Polsce populacja chorych z ciężką postacią astmy eozynofilowej [redacted] w celu uzyskania kontroli choroby może być leczona głównie glikokortykosteroidami doustnie, a każde kolejne zaostrzenie może wymagać coraz większych dawek GKS podawanych w coraz dłuższym czasie. Takie postępowanie obarczone jest niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. Według aktualnych standardów leczenia astmy (międzynarodowych oraz polskich) u pacjentów z ciężką postacią choroby, u których występują zaostrzenia i brak kontroli objawów pomimo stosowania wysokich dawek ICS-LABA lub podtrzymującej terapii doustnymi GKS, zaleca się wdrożenie leczenia biologicznego oraz redukcję lub całkowite odstawienie doustnych GKS z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa.

Wnioskodawca jako główny komparator dla ocenianej interwencji wybrał leczenie standardowe (SoC), które uwzględni w pierwszej kolejności skojarzenie **wziewnych glikokortykosteroidów** (ang. inhaled corticosteroids, ICS) **w wysokich dawkach z długodziałającymi  $\beta$ -agonistami** (ang. long-acting  $\beta$ -agonists, LABA) **oraz doustnymi glikokortykosteroidami** (ang. oral corticosteroids, OCS), ale zgodnie ze standardami leczenia astmy oraz sytuacją refundacyjną w Polsce SoC u części pacjentów może również obejmować połączenie **ICS i OCS z tiotropium** (długodziałający antagonist muskarynowy, ang. long-acting muscarinic antagonists, LAMA) lub **lekami antyleukotrienowymi** (ang. leukotriene receptor antagonists, LTRA). Z tego względu połączenie ICS i OCS z tiotropium (LAMA) lub LTRA także zostało uwzględnione przez wnioskodawcę jako główny komparator dla wnioskowanej technologii.

W przypadku leczenia biologicznego dostępne w Polsce terapie leczenia chorych z ciężką postacią astmy oskrzelowej obejmują mepolizumab, benralizumab oraz omalizumab. Mepolizumab nie został uznany jako komparator przez wnioskodawcę, z uwagi na fakt, iż wnioskowana populacja docelowa dla produktu leczniczego Fasentra uwzględnia chorych [redacted], podczas gdy kryteria kwalifikacji do leczenia mepolizumabem w ramach aktualnego programu lekowego zakładają konieczność występowania eozynofilii krwi obwodowej na poziomie  $\geq 350$  kom./ $\mu$ l. Z kolei omalizumab objęty jest refundacją u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową z całkowitym IgE w surowicy na poziomie 30-1500 IU/ml. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że u części pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą oskrzelową mogą występować cechy fenotypowe zarówno astmy alergicznej IgE-zależnej jak i eozynofilowej. Wnioskodawca sugeruje, że [redacted], część pacjentów z astmą alergiczną IgE-zależną mogą równocześnie spełniać kryteria rozpoznania astmy eozynofilowej. Wobec powyższego jako komparator dodatkowy dla ocenianej interwencji wnioskodawca wskazał drugi lek biologiczny – **omalizumab** w populacji pacjentów spełniających jednocześnie kryteria astmy alergicznej IgE-zależnej oraz eozynofilowej.

Wybór wymienionych powyżej komparatorów analitycy Agencji ocenili jako właściwy. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych polskich (PTA 2019) oraz międzynarodowych. Poza tym, według analityków Agencji nie pominięto bezzasadnie innych refundowanych technologii w niniejszym wskazaniu. Wnioskodawca jako komparatory wybrał interwencje, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię.

Wnioskodawca w dalszych częściach analiz (tj. analizie klinicznej, analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet) zachował spójność wyboru komparatorów.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

„Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Fasentra (benralizumab

.”

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby &lt; 18 r.ż., przy czym dopuszczano badania prowadzone w mieszanych wiekowo populacjach obejmujących obok dorosłych także starsze dzieci (≥ 12);</li> <li>chorzy z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby, przy czym dopuszczano badania z kryteriami włączenia obejmującymi umiarkowaną lub ciężką astmę, pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników w grupie chorych na astmę ciężką;</li> </ul>	Zastosowane przez wnioskodawcę kryteria selekcji nie dopuszczają, aby badania obejmowały pacjentów spoza populacji docelowej.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>benralizumab (BEN) + standardowe leczenie stosowane w przebiegu ciężkiej astmy oskrzelowej (SoC) w dawkowaniu zgodnym z ChPL Fasentra: 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym podawane co 4 tyg. w przypadku pierwszych 3 dawek, a następnie co 8 tyg.;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BEN stosowany w niezarejestrowanym schemacie dawkowania;</li> </ul>	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>SoC +/- placebo</li> <li>omalizumab (+ SoC) w przypadku pacjentów spełniających jednocześnie kryteria leczenia benralizumabem oraz omalizumabem – celem wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator: badania porównujące omalizumab (+ SoC) versus SoC (+/- placebo);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne leki biologiczne stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej</li> <li>w przypadku omalizumabu w sytuacji nie-odnalezienia wyników w populacji o nachodzących fenotypach astmy alergicznej i eozynofilowej dopuszczano badania prowadzone w populacji ogólnej, spełniającej ogólne kryteria leczenia omalizumabem w</li> </ul>	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		obowiązującym programie lekowym;	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość zaostrzeń astmy,</li> <li>• czynność płuc,</li> <li>• objawy astmy i ich kontrola (ACQ, TASS, SNOT-22, PGI-C, CGI-C, PSIA, ACT),</li> <li>• jakość życia (AQLQ, SGRQ),</li> <li>• zużycie leków ratunkowych,</li> <li>• konieczność stosowania OCS,</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• farmakokinetyka i farmakodynamika;</li> </ul>	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów, w tym celom określonym w wytycznych praktyki klinicznej.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych;</li> <li>• w ramach porównania pośredniego: badania RCT w formie pełnotekstowej;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania in vitro, badania na zwierzętach, opisy przypadków;</li> <li>• abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone w formie pełnotekstowej (dotyczy benralizumabu);</li> </ul>	Zakres analizy klinicznej wnioskodawcy obejmuje badania umożliwiające ocenę skuteczności klinicznej, ale również ocenę skuteczności praktycznej. Kryteria włączenia nie wykluczają badań o najwyższej jakości.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej: Cochrane (The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)), EmBase przez Elsevier oraz MEDLINE przez PubMed. Jako datę wyszukiwania podano: 4.01.2021 r. Dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu). Przeszukano bibliografie odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych (zgodnie z polskimi wytycznymi HTA), a także przeszukano (data wyszukiwania: 14.01.2021 r.) abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) – lata 2010-2020, American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) – lata 2010-2020, American Thoracic Society (ATS) – lata 2010-2020, European Respiratory Society (ERS) – lata 2010-2019, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress (EAACI) – lata 2010-2020.

Wnioskodawca przeprowadził również dodatkowe wyszukiwanie badań dotyczących uwzględnionego komparatora – omalizumabu. W ramach tego przeglądu poszukiwano badań klinicznych z randomizacją, które porównywały omalizumab ze standardowym leczeniem stosowanym w ciężkiej astmie/placebo. Wyszukiwanie przeprowadzono 4 stycznia 2021 roku, w bazie Pubmed, Embase oraz Cochrane.

Strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji i populacji. Nie stosowano filtrów.

Selekcję badań przeprowadziły dwie niezależnie pracujące osoby, które rozbieżności rozwiązywały w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciej osoby (100% stopień zgodności na etapie pełnych tekstów), co jest także zgodne z polskimi wytycznymi HTA.

Wnioskodawca nie zastosował ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania. Strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej i wnioskowanej interwencji.

Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 11.02.2021 r. W wyniku wyszukiwania własnego odnaleziono publikacje dotyczące skuteczności praktycznej spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, lecz niewłączone do tego przeglądu: Park 2018, Nair 2017, Bleecker 2016, FitzGerald 2016. Wyniki przedmiotowego przeglądu zostały uzupełnione przez wnioskodawcę w związku z odpowiedzią na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych. Uzupełnienia przedstawiono w rozdziale 12. niniejszej AWA.

Podsumowując, pomimo wskazanych uchybień, zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę był wystarczający do odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do AKL oraz zgodny z wytycznymi HTA AOTMiT.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 14 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- 4 publikacje opisujące badania z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem: ANDHI (publikacja Harrison 2020), SIROCCO (publikacja Bleecker 2016), CALIMA (publikacja FitzGerald 2016) oraz ZONDA (publikacja Nair 2017);
- 1 publikację opisującą badanie z randomizacją BORA (publikacja Busse 2018), w którym pacjenci leczeni za pomocą benralizumabu z badań: SIROCCO, CALIMA oraz ZONDA, kontynuowali leczenie w ramach przypisanych grup, a pacjenci z grup placebo zostali poddani randomizacji do grup benralizumabu (długoterminowa ocena);
- 2 publikacje przedstawiające zintegrowane, dwuletnie analizy danych z badań: ZONDA i BORA (publikacja Bourdin 2019) oraz z badań: SIROCCO, CALIMA i BORA (publikacja Fitz-Gerald 2019);
- 6 publikacji prezentujących dodatkowe analizy wykonane na podstawie danych z badań SIROCCO oraz CALIMA: Bleecker 2018, Chipps 2018, O'Quinn 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017 oraz Mathur 2020;
- 1 publikację prezentującą wyniki obserwacyjnego badania przekrojowego (*cross-sectional*), prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: Padilla-Galo 2020. Do badania włączono chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, którzy otrzymywali benralizumab przez co najmniej 6 miesięcy. Populacja badania odpowiada łącznej populacji nowego programu lekowego (obecnie objętej refundacją i nowej w ramach rozszerzenia programu).

Dodatkowo, uwzględniono doniesienie konferencyjne Lugogo 2018 w którym zaprezentowano wyniki oceny porannego szczytowego przepływu wydechowego w populacji pacjentów uczestniczących w badaniu ZONDA, oraz doniesienia Canonica 2020 i Kreindler 2020 prezentujące dodatkowe wyniki do badania ANDHI: w pierwszym z nich przedstawiono dodatkowe wyniki dla podgrupy pacjentów z wyjściowo wysokim wynikiem kwestionariusza SNOT-22<sup>9</sup>, natomiast w drugim przedstawiono dodatkową analizę złożonego punktu końcowego – kompleksowej odpowiedzi na leczenie.

Z uwagi na fakt, że w odnalezionych publikacjach prezentowano wyniki dla podgrup jedynie zbliżonych do populacji docelowej niniejszej analizy (czyli dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, [redacted]), wnioskodawca (będący jednocześnie jednym ze sponsorów odnalezionych badań RCT) dostarczył wyniki dodatkowej, [redacted] badań SIROCCO, CALIMA, ZONDA oraz ANDHI w populacji dokładnie opowiadającej populacji, o którą planowane jest poszerzenie programu lekowego.

W wyniku dodatkowego wyszukiwania badań dotyczących uwzględnionego komparatora – omalizumabu, zidentyfikowano 7 badań klinicznych, opisanych w 12 publikacjach, które zostały włączone do niniejszej analizy w ramach porównania pośredniego: Chanez 2010, ETOPA (Ayres 2004, Niven 2008), EXALT (Bousquet 2011, Siergiejko 2011), EXTRA (Hanania 2011, Hanania 2013), INNOVATE (Humbert 2005, Humbert 2008), Li 2020 (Li 2016, Li 2020) oraz QUALITX (Rubin 2012).

<sup>9</sup> Kwestionariusz SNOT-22 (ang. Sino-Nasal Outcome Test) służy do oceny objawów zatokowo-nosowych, w którym niższe wyniki oznaczają mniejsze nasilenie objawów. Kwestionariusz składa się z oceny 22 objawów (w tym kichania, kataru, kaszlu, zatkanego uszu, zawrotów głowy czy bólu ucha bądź smutku i zakłopotania), które trzeba ocenić w skali 0-5, gdzie 0 oznacza brak problemów z danym objawem, a 5 wskazuje na maksymalne problemy. Za zmianę istotną klinicznie (MCID) przyjmuje się zmianę o przynajmniej 8,9 punktów (MCID = 8,9). Źródło: Harrison 2020.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do przeglądu wnioskodawcy dla ocenianej technologii medycznej

Tabela 13. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do przeglądu wnioskodawcy dla ocenianej technologii medycznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>ANDHI</b> (NCT03170271) Harrison 2020, Canonica 2020, Kreindler 2020</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badanie wieloośrodkowe (221 ośrodków z 14 krajów – ośrodki z Austrii, Belgii, Kanady, Danii, Finlandii, Francji, Niemiec, Włoch, Niemcy, Niderlandów, Norwegii, Hiszpanii, Szwecji, Wielkiej Brytanii i USA);</li> <li>liczba ramion: 2;</li> <li>randomizacja: w stosunku 2:1 (BEN vs. placebo),</li> <li>analiza skuteczności: mITT (zmodyfikowana populacja ITT) – w badaniu zarówno w ocenie skuteczności, jak i bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia;</li> <li>zaślepienie: podwójne;</li> <li>typ hipotezy: <i>superiority</i>;</li> <li>okres obserwacji: 24 tygodnie;</li> <li>interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa BEN + SoC: 30 mg co 8 tyg., przy czym pierwsze 3 dawki podawano co 4 tyg.;</li> <li>Grupa PLC: placebo dodane do standardowego leczenia (SoC);</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety i mężczyźni w wieku 18-75 lat w dniu 1. wizyty z masą ciała większą niż 40 kg;</li> <li>wyjściowy wynik oceny ACQ-6 <math>\geq</math> 1,5 punktu w dniu pierwszej wizyty (astma niekontrolowana);</li> <li>zdiagnozowana ciężka astma oskrzelowa, która w ostatnim okresie wymagała stosowania leczenia wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów (ICS), w skojarzeniu z innym lekiem kontrolującym astmę;</li> <li>przynajmniej 2 zaostrzenia choroby w ciągu roku poprzedzającego badanie, które wymagałyby za-stosowania systemowych kortykosteroidów – w przypadku osób już stosujących takie leczenie – kwalifikowanemu zaostrzeniu musi towarzyszyć konieczność zwiększenia dawki przewlekle stosowanych systemowych kortykosteroidów;</li> <li>procent niezbędnej wartości FEV<sub>1</sub> mierzony przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela musiał wynosić &lt; 80% wartości niezbędnej;</li> <li>duże zmiany w ocenie parametrów czynności płuc, które określano przez spełnienie przynajmniej jednego z warunków (szczegóły w publikacji źródłowej);</li> <li>spełnienie odpowiednich kryteriów dotyczących liczby eozynofili w krwi – <math>\geq</math> 300 komórek/<math>\mu</math>l oraz mniejsza eozynofilia, od 150 do 300 komórek/<math>\mu</math>l, przy spełnieniu co najmniej jednego z dodatkowych warunków (szczegóły w publikacji źródłowej);</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa BEN: 427, Grupa PLC: 229</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Roczna częstość zaostrzeń astmy (AER, ang. asthma exacerbation rate)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do pierwszego zaostrzenia astmy;</li> <li>zmiany wyniku oceny kwestionariusza SGRQ (ang. St. George's Respiratory Questionnaire) względem wartości wyjściowej;</li> <li>zmiany wartości wyniku kwestionariusza ACQ-6 względem wartości wyjściowej;</li> <li>parametry spirometryczne (FEV<sub>1</sub>, PEF);</li> <li>status zdrowotny (skale CGI-C oraz PGI-C);</li> <li>istotne objawy (skala PSIA);</li> <li>bezpieczeństwo;</li> </ul>
<p><b>CALIMA,</b> (NCT01914757) FitzGerald 2016</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> AstraZeneca, Kyowa Hakkō Kirin</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badanie wieloośrodkowe (303 ośrodki w 11 państwach – USA, Kanada, Niemcy, Szwecja, Rumunia, Ukraina, Argentyna, Chile, Japonia, Filipiny oraz Polska);</li> <li>liczba ramion: 3 (grupy równoległe, ang. parallel-group);</li> <li>randomizacja: 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku &lt; 18 lat) przy użyciu interaktywnego sieciowego</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety i mężczyźni w wieku 12–75 lat z masą ciała <math>\geq</math> 40 kg;</li> <li>zdiagnozowana astma wymagająca leczenia od średnich do dużych dawek wziewnych kortykosteroidów (&gt; 250 <math>\mu</math>g [poziom średni] lub <math>\geq</math>500 <math>\mu</math>g [poziom wysoki] w postaci suchego proszku flutykazonu (lub środek równoważny całkowitej dziennej dawce) oraz</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Roczny wskaźnik częstości zaostrzeń w porównaniu z placebo u pacjentów otrzymujących duże dawki ICS plus LABA z początkową liczbą eozynofili w krwi 300 komórek na <math>\mu</math>l lub więcej (intention-to-treat).</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wymuszona objętość wydechu przed podaniem</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>systemu głosowego, stratyfikowana względem stosowanej dawki ICS (wysoka lub umiarkowana), regionu geograficznego, grupy wiekowej (osoby dorosłe lub młodzież) i wyjściowej liczby eozynofili w krwi obwodowej (<math>&lt; 300/\mu\text{l}</math> vs <math>\geq 300/\mu\text{l}</math>);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>analiza skuteczności: populacja ITT; analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa;</li> <li>zaślepienie: podwójne;</li> <li>typ hipotezy: <i>superiority</i>;</li> <li>okres obserwacji: 56 tyg. od randomizacji;</li> <li>interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa BEN Q4W + SoC: benralizumab: 30 mg raz na 4 tygodnie;</li> <li>Grupa BEN Q8W+ SoC: benralizumab: 30 mg raz na 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie raz na 8 tygodni przez pozostałą część okresu leczenia;</li> <li>Grupa PLC;</li> </ul> </li> </ul>	<p>LABA, przez 12 miesięcy lub dłużej;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dwa lub więcej epizody zaostrzeń astmy;</li> <li>Udokumentowana historia leczenia ICSi LABA z lub bez doustnych GKS przez co najmniej 3 miesiące przed rekrutacją do badania;</li> <li>ICSw dawce <math>\geq 500 \mu\text{g}</math> flutykazonu dziennie, a w przypadku preparatów złożonych GKS z LABA kryterium to spełniała dawka podtrzymująca o średniej sile działania akceptowana w miejscowej praktyce zaostrzenia astmy w ciągu 12 miesięcy przed badaniem, wymagające zastosowania ogólnoustrojowego kortykosteroidu lub tymczasowo zwiększenia zwykłej dawki podtrzymującej o doustne kortykosteroidy;</li> <li>wynik kontroli astmy <math>\geq 1,5</math> według kwestionariusza ACQ-6;</li> <li>udokumentowana odwracalność obturacji oskrzeli zdefiniowana jako wzrost <math>\text{FEV}_{1,0} \geq 12\%</math> i <math>\geq 200 \text{ ml}</math> w ciągu 12 miesięcy przed rekrutacją do badania;</li> <li><math>\text{FEV}_1 &lt; 80\%</math> wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (<math>&lt; 90\%</math> u pacjentów w wieku 12-17 lat) w czasie skryningu;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>  BEN Q4W: 425  BEN Q8W: 441  PLC: 440</p>	<p>leku rozszerzającego oskrzela w ciągu 1 s (<math>\text{FEV}_{1,0}</math>);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita ocena objawów astmy;</li> <li>czas do pierwszego zaostrzenia astmy;</li> <li>roczny wskaźnik zaostrzeń astmy związanych z wizytą na oddziale ratunkowym, pilną wizytą kontrolną lub przyjęciem do szpitala;</li> </ul>
<p><b>SIROCCO</b> (NCT01928771) Bleecker 2016</p> <p><u>Źródło</u>  <u>finansowania:</u>  AstraZeneca,  Kyowa Hakko  Kirin</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badanie wieloośrodkowe (374 ośrodków w 17 państwach – Australia, Brazylia, Bułgaria, Czechy, Francja, Włochy, Meksyk, Peru, Rosja, RPA, Południowa Korea, Hiszpania, Turcja, Wielka Brytania, USA, Wietnam oraz Polska);</li> <li>liczba ramion: 3 (grupy równoległe, ang. parallel-group);</li> <li>randomizacja: 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku <math>&lt; 18</math> lat) przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego, stratyfikowana względem grupy wiekowej (osoby dorosłe lub młodzież), kraju (tylko dorośli) lub regionu (tylko młodzież: w lub poza Unią Europejską) i wyjściowej liczby eozynofili w krwi (stratyfikacja 2:1 dla liczby <math>\geq 300/\mu\text{l}</math> i <math>&lt; 300/\mu\text{l}</math>);</li> <li>analiza skuteczności: populacja ITT; analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa;</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku 12–75 lat z masą ciała <math>\geq 40 \text{ kg}</math>;</li> <li>pacjenci, u których lekarz zdiagnozował astmę wymagającą leczenia średnimi lub dużymi dawkami ICS oraz LABA przez co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania;</li> <li><math>\geq 2</math> udokumentowane zaostrzenia astmy wymagające ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami lub tymczasowego zwiększenia ich zwykłych dawek podtrzymujących doustnych kortykosteroidów w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania;</li> <li>dokumentowane leczenie ICS plus LABA z doustnymi kortykosteroidami lub bez i dodatkowymi kontrolerami astmy przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Roczny wskaźnik częstości zaostrzeń w porównaniu z placebo, obliczony jako liczba zaostrzeń zaobserwowanych w okresie obserwacji pomnożona przez 365,25 (średnia liczba dni w roku) i podzielona przez długość okresu obserwacji w dniach.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wymuszona objętość wydechu przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w ciągu 1 s (<math>\text{FEV}_{1,0}</math>) i całkowita punktacja objawów astmy w 48. tyg. u pacjentów z liczbą eozynofili w krwi wynoszącą <math>\geq 300</math> komórek na <math>\mu\text{l}</math>;</li> <li>złożony wynik oceny objawów astmy uwzględniający zarówno dzienne, jak i nocne objawy astmy, oceniane w skali 0-6, mierzony w 48. tyg. badania. Mniejszy wynik oznaczał poprawę objawów;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaślepienie: podwójne;</li> <li>• typ hipotezy: <i>superiority</i>;</li> <li>• okres obserwacji: 48 tyg. od randomizacji;</li> <li>• interwencja:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grupa BEN Q4W + SoC: benralizumab: 30 mg raz na 4 tygodnie;</li> <li>○ Grupa BEN Q8W + SoC: benralizumab: 30 mg raz na 8 tygodni (pierwsze trzy dawki podane w odstępie 4 tygodni);</li> <li>○ Grupa PLC;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt; 80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (&lt; 90% u pacjentów w wieku 12-17 lat) w czasie badań przesiewowych;</li> <li>• wynik kontroli astmy ≥ 1,5 według kwestionariusza ACQ-6;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            BEN Q4W: 399            BEN Q8W: 398            PLC: 407</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena jakości życia wykonana przy użyciu kwestionariusza AQLQ (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire) standaryzowanego dla pacjentów w wieku ≥ 12 lat: AQLQ(S)+12;</li> </ul>
<p><b>ZONDA</b> (NCT02075255) Nair 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie wielośrodkowe (89 ośrodków (64 ośrodków z ≥ 1 pacjentem poddanym randomizacji) w 12 państwach, w tym w Polsce);</li> <li>• liczba ramion: 3 (grupy równoległe, ang. parallel-group);</li> <li>• randomizacja: 1:1:1 (pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1: 1: 1, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej lub głosowej i podzielono ich według liczby eozynofili (≥150 do &lt;300 komórek na milimetr sześcienny w porównaniu z ≥300 komórek na milimetr sześcienny) i na kraj zamieszkania);</li> <li>• analiza skuteczności, analiza bezpieczeństwa: populacja ITT;</li> <li>• zaślepienie: podwójne;</li> <li>• typ hipotezy: <i>superiority</i>;</li> <li>• okres obserwacji: 28 tygodni od randomizacji;</li> <li>• interwencja:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grupa BEN Q4W + SoC: benralizumab: 30 mg raz na 4 tygodnie;</li> <li>○ Grupa BEN Q8W+ SoC: benralizumab 30 mg podawany co 4 tygodnie przez pierwsze trzy dawki, a następnie co 8 tygodni (z placebo podawanym na 4-tygodniowych wizytach przejściowych);</li> <li>○ Grupa PLC: co 4 tygodnie;</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku 18–75 lat z masą ciała ≥ 40 kg;</li> <li>• zdiagnozowana astma wymagająca leczenia umiarkowaną (odpowiedn k dawki &gt; 250 µg flutykazonu dziennie) do wysokiej (odpowiednik dawki &gt; 500 µg flutykazonu dziennie) dawki ICS i LABA przez co najmniej 12 miesięcy przed rekrutacją do badania;</li> <li>• poranne FEV<sub>1</sub> &lt; 80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela;</li> <li>• co najmniej jedno udokumentowane zaostrzenie astmy w ciągu 12 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu;</li> <li>• udokumentowana historia leczenia wysokimi dawkami ICS i długo działającym β-agonistą przez co najmniej 6 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach badania (ICS w dawce odpowiadającej co najmniej 500 µg flutykazonu dziennie lub w przypadku preparatów złożonych GKS w maksymalnej dawce stosowanej w miejscowej praktyce klinicznej);</li> <li>• przewlekła terapia doustnym prednizonem lub prednizolonem przez co najmniej 6 miesięcy bez przerwy przed pierwszą wizytą w ramach badania, dawka musiała być stabilna przez co najmniej 2 tyg. przed randomizacją (dawki: 7,5-40 mg dziennie). W przypadku, gdy pacjent przyjmował wcześniej inny OCS, wymagana była zgoda na jego zmianę na prednizon lub prednizolon na czas trwania badania;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            BEN Q4W: 72            BEN Q8W: 73            PLC: 75</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u>            Procent zmniejszenia dawki OCS od wartości wyjściowej (randomizacja w tygodniu 0) do dawki końcowej pod koniec fazy podtrzymującej (tydzień 28) przy zachowaniu kontroli astmy.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zmniejszenie zużycia doustnych kortykosteroidów o ≥ 25%, o ≥ 50% oraz o 100% (całkowite zaprzestanie podawania doustnych kortykosteroidów) od wartości wyjściowej do końca fazy podtrzymującej (28 tydzień), oraz liczba i odsetek pacjentów uzyskujących końcową dawkę doustnych kortykosteroidów ≤ 5 mg, przy zachowaniu kontroli objawów</li> <li>• odsetek pacjentów ze średnią końcową doustną dawką glikokortykosteroidów wynoszącą ≤ 5,0 mg na dobę, przy zachowaniu kontroli astmy;</li> <li>• roczna częstość zaostrzeń obliczona przy uwzględnieniu jedynie zaostrzeń spełniających kryteria:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ konieczności wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym w wyniku objawów astmy wymagających zastosowania systemowych kortykosteroidów;</li> <li>○ konieczności hospitalizacji z powodu objawów astmy.</li> </ul> </li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>BORA</b> (NCT02258542) Busse 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, Kyowa Hakko Kirin</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie wieloośrodkowe (447 ośrodków w 24 państwach: Argentyna, Australia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chile, Czechy, Francja, Niemcy, Japonia, Peru, Filipiny, Rumunia, Rosja, RPA, Korea Południowa, Hiszpania, Szwecja, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania, USA i Wietnam, w tym w Polsce);</li> <li>• liczba ramion: 3 (grupy równoległe, ang. parallel-group);</li> <li>• randomizacja: 1:1 (<b>Komentarz Agencji:</b> przedmiotem zainteresowania analizy wnioskodawcy była tylko jedna z grup badania: BEN Q8W + SoC. Wobec tego badanie zostało sklasyfikowane przez wnioskodawcę jako badanie jednoramienne);</li> <li>• zaślepienie: podwójne;</li> <li>• analiza: skuteczności i bezpieczeństwa;</li> <li>• typ hipotezy: nie określono;</li> <li>• czas obserwacji: maks. 68 (pacjenci pełnoletni) lub 120 (chorzy w wieku 12-17 lat) tygodni;</li> <li>• interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grupa BEN Q4W + SoC: benralizumab w dawce 30 mg (1 ml roztworu o stężeniu 30 mg/ml) podawany podskórnym co 4 tyg.;</li> <li>○ Grupa BEN Q8W + SoC: benralizumab w dawce 30 mg (1 ml roztworu o stężeniu 30 mg/ml) podawany podskórnym co 4 tyg. na zmianę z preparatem placebo podawanym podskórnym;</li> <li>○ W przypadku pacjentów przyjmujących placebo w ramach poprzedzającego badania klinicznego pierwsze 3 dawki benralizumabu podawane były co 4 tygodnie.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci i pacjentki, którzy ukończyli podwójnie zaślepioną fazę leczenia w poprzedzającym pierwotnym badaniu klinicznym (SIROCCO, CALIMA lub ZONDA) i otrzymywali terapię BEN lub placebo;</li> <li>• kobiety i mężczyźni w wieku 12–75 lat z astmą rozpoznaną przez lekarza, wymagająca leczenia wziewnymi kortykosteroidami w średnich lub dużych dawkach i długo działających agonistów <math>\beta_2</math> przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> BEN Q4W: 783 BEN Q8W: 793</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Bezpieczeństwo i tolerancja dwóch schematów dawkowania benralizumabu przez 56 tyg. leczenia u pacjentów dorosłych i ponad 108 tygodni leczenia u pacjentów młodocianych.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Podzbiór wyników skuteczności, które były pierwszorzędowymi i drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniach SIROCCO i CALIMA.</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 5., 6., 7. oraz 8. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 5. AKL wnioskodawcy.

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

Jakość badań RCT (ANDHI, SIROCCO, CALIMA ZONDA) wnioskodawca ocenił za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (badanie ANDHI – rozdział 5.1.1. AKL wnioskodawcy (str. 68), badania CALIMA, SIROCCO i ZONDA – tabela 65. AKL wnioskodawcy (str. 172)) oraz zastosował procedurę oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook (badanie ANDHI – tabela 7. AKL wnioskodawcy (str. 71), badania CALIMA, SIROCCO i ZONDA – tabela 66. AKL wnioskodawcy (str. 172)). Badanie BORA oceniono jako jednoramienne w skali NICE (rozdział 8.1 AKL wnioskodawcy (str. 306)). Również

do oceny badania rzeczywistej praktyki klinicznej (Padilla-Galo 2020) zastosowano skalę NICE (rozdział 5.2.1. AKL wnioskodawcy (str. 127)).

Podana poniżej ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji.

**Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook**

Badanie	Błąd selekcji		Błąd wykonania	Błąd detekcji	Błąd utraty	Błąd raportowania	Inne błędy
	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji					
ANDHI	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
CALIMA	niskie	niskie	niskie	niskie	nieokreślone	niskie	niskie
SIROCCO	niskie	niskie	niskie	niskie	nieokreślone	niskie	niskie
ZONDA	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

W analizie wnioskodawcy ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono na niskie we wszystkich obszarach. Jedynie w domenie oceniającej wpływ brakujących danych na ryzyko błędu systematycznego w badaniach CALIMA (dla analizy bezpieczeństwa) i SIROCCO (dla wszystkich ocenianych punktów końcowych) ryzyko oceniono na średnie ze względu na odsetek pacjentów, u których dane dla danego punktu końcowego nie były dostępne (ok. 10-20% dla poszczególnych grup i punktów końcowych). Efektem tego była uznanie ryzyka błędu za średnie w ogólnej ocenie. W opinii analityków Agencji ryzyko błędu systematycznego w badaniach ANDHI, CALIMA, SIROCCO i ZONDA dla zdecydowanej większości obszarów jest niskie, z wyjątkiem ryzyka błędu utraty w badaniach CALIMA oraz SIROCCO (zgodnie z oceną wnioskodawcy, zamieszczone powyżej).

Dla pozostałych badań ocena ich jakości według analityków Agencji jest tożsama z oceną przedstawioną przez wnioskodawcę.

Badanie jednoramienne BORA oraz badanie rzeczywistej krytyki klinicznej uzyskały na 8/8 pkt w skali NICE.

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdziału 15 ALK wnioskodawcy):**

- „W badaniu ANDHI wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk dla AER, FEV<sub>1</sub>, kwestionariusza SGRQ i kwestionariusza ACQ-6 porównujące grupę benralizumabu + SoC z grupą placebo + SoC przedstawiono w publikacji Harrison 2020 na wykresach bez podanych wartości liczbowych – konieczne więc było szczytanie wartości z wykresów, co zmniejsza ich wiarygodność.”
- „W badaniu SIROCCO wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność kliniczną benralizumabu w porównaniu do placebo, jednak wśród chorych z eozynofilią we krwi < 300 kom/μl efekt leczenia był mniejszy niż w przypadku tych z liczbą eozynofili ≥ 300 kom/μl, co mogło być spowodowane mniejszą liczebnością tej podgrupy, która była ograniczona zgodnie z protokołem (założono włączenie około 378 pacjentów z liczbą eozynofili < 300 kom/μl oraz około 756 chorych z liczbą eozynofili ≥ 300 kom/μl do całego badania). Autorzy zaznaczyli, że ze względu na to ograniczenie, ocenę w populacji z niższą eozynofilią należy przeprowadzić w większej populacji.”
- „Okres leczenia i obserwacji w próbach SIROCCO, CALIMA i ZONDA zaplanowano tak, że nie było możliwe przeprowadzenie długoterminowej oceny bezpieczeństwa stosowania benralizumabu; jednakże ocena bezpieczeństwa po roku stosowania leczenia została uwzględniona w fazie wydłużonej (badanie BORA), w której prowadzono ocenę pacjentów z próby SIROCCO i CALIMA przez okres 2 lat.”
- „Do badań SIROCCO i CALIMA włączano pacjentów dorosłych oraz dzieci w wieku od 12 do < 18 lat; autorzy przedstawili wyniki w populacji mieszanej, jednak odsetek młodzieży był niewielki; dodatkowo, wyniki dla populacji dorosłych zostały przedstawione w osobnej publikacji (próba Goldman 2017).”
- „Mimo iż badanie CALIMA było zaprojektowane podobnie do próby SIROCCO, redukcja częstości zaostrzeń astmy u pacjentów leczonych benralizumabem w porównaniu do placebo wydawała się być większa w badaniu SIROCCO niż w próbie CALIMA, co prawdopodobnie było spowodowane różnicami w charakterystykach wyjściowych – pacjenci z Europy Wschodniej i Ameryki Południowej w próbie CALIMA raportowali mniej zaostrzeń astmy rocznie w ocenie wyjściowej w porównaniu do chorych z innych regionów; badacze raportowali dodatkowo, że u tych pacjentów w trakcie leczenia występowało mniej zaostrzeń choroby, niezależnie od stosowanej interwencji, w wyniku czego również w grupie placebo wyniki były lepsze w porównaniu do danych z badania SIROCCO.”

- „Badanie ZONDA w porównaniu do pozostałych badań RCT charakteryzowało się najkrótszym okresem leczenia i obserwacji pacjentów (28 tygodni terapii i 36 tygodni obserwacji w po-równaniu do 48 tygodni terapii i 56 tygodni obserwacji w próbie SIROCCO oraz 56 tygodni leczenia i 60 tygodni obserwacji w badaniu SIROCCO), jednakże przedstawiono statystycznie istotne wyniki analiz rocznych zaostrzeń astmy oraz bezpieczeństwa.”
- W badaniu BORA, będącym fazą wydłużoną prób SIROCCO i CALIMA, dane związane ze skutecznością i bezpieczeństwem oceniano w grupie pacjentów, którzy kontynuowali terapię benralizumabem w porównaniu do grupy chorych, którzy w badaniu pierwotnym otrzymywali placebo, natomiast w BORA przyjmowali badaną interwencję – w próbie nie ujęto grupy placebo, co uniemożliwiło wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku w zestawieniu z kontrolą placebo; dodatkowo badanie BORA było prowadzone bez zaślepienia, co zwiększało ryzyko uznania przez badaczy poszczególnych ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych jako powiązanych z leczeniem; w związku z brakiem zaślepienia pacjenci i badacze mogli zorientować się po skuteczności obecnie stosowanego leczenia, w jakiej grupie znajdował się dany pacjent w badaniu pierwotnym, co mogło wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji w fazie rozszerzonej (rollover bias).”
- „Autorzy próby BORA nie przedstawili wyników oceny bezpieczeństwa długotrwałego leczenia benralizumabem, ale wyniki związane z bezpieczeństwem mają zostać opublikowane po zakończeniu badania MELTEMI, będącego fazą wydłużoną oceny bezpieczeństwa benralizumabu, do którego włączano pacjentów jeszcze w trakcie próby BORA (po ukończeniu 16-40 tygodni leczenia w BORA chorzy mogli bez przerywania terapii przejść do próby MELTEMI).”
- „W analizie przedstawionej w publikacji Bleecker 2018 głównym ograniczeniem była mała liczba włączonych pacjentów z liczbą eozynofili we krwi  $< 300$  kom/ $\mu$ l, w związku z czym nie była możliwa pełna analiza statystyczna wszystkich punktów końcowych; dodatkowo, niektóre parametry uwzględniane jako charakterystyki wyjściowe (jak na przykład polipy nosa) były zgłaszane samodzielnie przez pacjentów, a nie zostały one poddane ocenie klinicznej przed włączeniem do badania, przez co częstość występowania niektórych czynników mogła zostać niedoszacowana.”
- „W publikacji O’Quinn 2019 badacze przeprowadzili analizę post-hoc w celu porównania wyników analizy punktów końcowych ocenianych przez pacjenta na podstawie danych z badań SIROCCO i CALIMA, jednak nie skupiono się na analizie zmian w ocenie PROs pomiędzy pod-grupami w zależności od liczby eozynofili  $< 300$  kom/ $\mu$ l, a  $\geq 300$  kom/ $\mu$ l; dodatkowo, autorzy zauważyli, że wyniki w grupie placebo mogły być lepsze ze względu na sam fakt uczestniczenia chorych w próbie klinicznej – uczestnictwo w badaniu oraz przebywanie pod stałą obserwacją specjalistów mogło korzystnie wpłynąć na stan psychiczny pacjenta do tego stopnia, że odczuwał on poprawę stanu zdrowia.”
- „W publikacji FitzGerald 2018 skupiono się na zestawieniu danych z prób SIROCCO i CALIMA, jednak przy ustalaniu punktów końcowych autorzy nie wyznaczyli mocy testu, przy której możliwe byłoby wykrycie statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, dlatego aby przeprowadzić ocenę poszczególnych punktów autorzy łączyli grupy pacjentów post-hoc; ponadto mimo że różnice w wynikach oceny kwestionariuszy ACQ-6 i AQLQ(S)+12 w grupie BEN Q8W w porównaniu do PBO + SoC wskazywały na istotną statystycznie korzyść stosowania benralizumabu, faktyczne różnice mogą nie być statystycznie znamienne ze względu na to, że w grupie placebo wyniki końcowe również wskazywały na poprawę w stosunku do oceny wyjściowej. Wpływ na wynik oceny tych punktów według badaczy mógł mieć też fakt, że kwestionariusze te nie uwzględniają wpływu dodatkowych terapii (takich jak kortykosteroidy wziewne czy LABA) na wynik końcowy oceny odpowiedzi na leczenie.”
- „Populacja chorych z nachodzącymi się fenotypami astmy alergicznej i eozynofilowej, przedstawiona w publikacji Chipps 2018, nie obejmowała pacjentów z wyższym mianem przeciwciał IgE: przedstawiono w niej wyniki dla podgrupy z atopią i IgE w zakresie od 30-700 IU/ml, podczas gdy w obecnym programie lekowym wskazują się IgE w zakresie 30-1500 IU/ml jako kryterium umożliwiające terapię omalizumabem – wydaje się jednak, że w przypadku wyższych wartości IgE preferencyjnym będzie zastosowanie omalizumabu, podobnie jak w przypadku wyższej eozynofilii, preferowane będzie zastosowanie benralizumabu lub mepolizumabu, z uwagi na specyficzne mechanizmy działania tych leków. Niemniej jednak, w podgrupie z niższą eozynofilią wybór preferowanego leku może nie być tak jednoznaczny, w związku z czym podgrupa opisana w publikacji Chipps 2018 może lepiej odzwierciedlać populację, gdzie benralizumab oraz omalizumab mogą być stosowane zamiennie, a zatem może lepiej odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej.”
- „Wspomniane podgrupy poszczególnych badań, które spełniały wszystkie kryteria populacji docelowej były stosunkowo mało liczne: **SIROCCO/CALIMA: n = 26 vs n = 30, ZONDA: n = 24 vs 17, ANDHI: n = 36**

vs [REDACTED] (odpowiednio BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC), co może wpływać na wiarygodność przeprowadzonych obliczeń oraz ograniczać możliwość wykrycia istotnego statystycznie efektu.”

- „Odnaleziono dwa badania (eksperymentalna próba ANDHI i opisujące rzeczywistą praktykę kliniczną badanie Padilla-Galo 2020), których populacje uznano za zbliżone dla łącznej populacji nowego programu lekowego po poszerzeniu, która będzie otrzymywać benralizumab (z eozynofilią  $\geq 350$  komórek/ $\mu$ l, oraz [REDACTED]).

ANDHI

Padilla-Galo 2020

[REDACTED]. Pomimo tych ograniczeń, populacje obu badań w znacznym stopniu odpowiadają łącznej populacji chorych w poszerzonym programie lekowym, dlatego zostały uznane za reprezentatywne dla tej populacji.”

- „W badaniach SIROCCO i CALIMA analiza ukierunkowana była na ocenę skuteczności benralizumabu w redukcji zaostrzeń astmy, natomiast w próbie ZONDA głównym punktem końcowym była redukcja dawek OCS w wyniku leczenia benralizumabem – badania te zostały więc zaprojektowane w innym celu, co mogło przekładać się na możliwość porównania poszczególnych raportowanych punktów końcowych.”
- „Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównywano by ze sobą benralizumab oraz omalizumab w populacji ogólnej lub o nachodzących fenotypach astmy eozynofilowej i alergicznej – konieczne więc było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator; dodatkowo porównanie to było ograniczone z uwagi na brak dostępności wyników w podgrupie chorych o nachodzących fenotypach po stronie omalizumabu, w związku z tym, konieczne było wykorzystanie wyników analizy w szerszych populacjach, co niesie ze sobą ograniczenie wnioskowania.”

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio (typu *head-to-head*) oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania benralizumabu względem wybranego omalizumabu we wnioskowanej populacji;
- pomimo, że wszystkie badania zakwalifikowane do przeglądu miały charakter badań randomizowanych oraz charakteryzowały się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego, badania różniły się pod względem czasu trwania, kryteriów włączenia pacjentów do badań oraz różnym czasem dokonywania pomiarów punktów końcowych.

Mając na uwadze powyższe, wyniki porównania z komparatorem należy traktować z ostrożnością – porównanie nie daje bezpośredniego obrazu stosunku efektu do ryzyka stosowanie benralizumabu względem omalizumabu.

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

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdziału 15 ALK wnioskodawcy):

- „W raporcie założono ocenę benralizumabu w populacji chorych z eozynofilią [REDACTED] [REDACTED] – w żadnym z odnalezionych badań w publikacjach pełnotekstowych nie przedstawiono wyników dokładnie w takiej populacji, niemniej wnioskowanie było możliwe jedynie na podstawie zbliżonych podgrup, ocenianych w analizowanych badaniach:

[REDACTED]  
chorych z eozynofilią  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ l – [REDACTED]

- chorych z eozynofilią  $< 300$  komórek/ $\mu$ l – wśród tych pacjentów dostępne były również dane dla podgrupy [REDACTED]

Należy dodatkowo zaznaczyć, że Podmiot Odpowiedzialny (AstraZeneca, będąca jednym ze sponsorów pierwotnych badań klinicznych dla benralizumabu) dostarczył dodatkowe analizy skuteczności klinicznej, przeprowadzone w zgodnej z wnioskowaną podgrupie z badań SIROCCO, CALIMA, ZONDA oraz ANDHI.”

- „Przeprowadzenie metaanalizy odnalezionych badań pierwotnych było ograniczone z uwagi na różnice metodyki i populacji w badaniu ZONDA w porównaniu z badaniami SIROCCO i CALIMA: badanie ZONDA miało zdecydowanie krótszy okres obserwacji (28 tygodni vs 48 i 56 tygodni), uwzględniono w nim jedynie dorosłych chorych otrzymujących wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów (w badaniach SIROCCO oraz CALIMA uwzględniono chorych w wieku 12-75 lat i mogli otrzymywać także umiarkowane dawki ICS), oraz wymagano by pacjenci mieli wyjściową eozynofilię  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ l (w próbach SIROCCO oraz CALIMA nie definiowano dolnego progu eoz dorosłych ynofilii) oraz stosowali przewlekłe doustne glikokortykosteroidy (w badaniach SIROCCO oraz CALIMA stosowanie OCS było dozwolone, ale nie było wymagane); z uwagi na te różnice w ramach oceny skuteczności klinicznej nie włączono próby ZONDA do metaanaliz, uwzględniono je jednak w ocenie bezpieczeństwa.”
- „W ramach porównania pośredniego uwzględniono jako jeden z punktów końcowych ocenę zmian wyniku kwestionariusza ACQ-6, który był oceniany po stronie benralizumabu, ale w badaniach po stronie omalizumabu uwzględniono podstawową wersję tego kwestionariusza (ACQ-6 jest wersją skróconą), obejmującą 7 pytań (w stosunku do ACQ-6, podstawowa wersja stosuje te same pytania, oraz dodatkowo wprowadza pytanie o wartość należytą FEV<sub>1</sub>, mierzoną przez lekarza) – porównaniu wyniku zmian obu kwestionariuszy może więc być pewnym ograniczeniem, choć należy zaznaczyć, że pomimo różnicy w 1 pytaniu kwestionariusze są ze sobą zgodne, a ich wyniki mocno skorelowane (Wyrwich 2011).”
- „Głównym celem leczenia astmy oskrzelowej jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń w przyszłości, w szczególności napadów astmy o ciężkim przebiegu, zagrażających życiu i prowadzących do niewydolności oddechowej oraz utrwalonej obturacji. Z uwagi na brak kontroli objawów oraz nawracające kliniczne zaostrzenia pacjenci w docelowej grupie wnioskowanego programu lekowego są obciążeni zwiększonym ryzykiem zgonu. Postępująca utrata funkcji płuc również może być przyczyną przedwczesnej śmierci i wpływać na przeżycie całkowite. Niemniej, ze względu na przewlekły charakter choroby, bezpośrednia ocena wpływu nowych terapii na przeżycie całkowite nie jest realistycznym celem badania klinicznego, z uwagi na wymaganą bardzo dużą liczebność próby, przy stosunkowo niewielkiej liczbie oczekiwanych zdarzeń oraz wieloletni okres obserwacji. Możliwe jest jednak dokonanie oceny innych punktów końcowych – istotnych klinicznie lub „zastępczych” (surogatowych) o znanym, wykazanym związku z przeżywalnością w docelowej populacji pacjentów, takich jak: ocena zaostrzeń, ocena wpływu leczenia na czynność płuc, czas do wystąpienia zaostrzenia; ocena zmiany stopnia zużycia leków przeciwastmatycznych, zwłaszcza konieczności [redacted] (w wytycznych EMA punkt końcowy istotny klinicznie); ocena kontroli objawów astmy w skalach punktowych („akceptowalny parametr kliniczny” wg EMA) oraz kompleksowe narzędzia kwestionariuszowe, dostarczające informacji w zakresie objawów klinicznych i ograniczeń codziennego funkcjonowania z perspektywy pacjenta; ocena postępu choroby i kontroli astmy w codziennej praktyce na podstawie wyników badań spirometrycznych, obejmujących przede wszystkim pomiar FEV<sub>1</sub>, (przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz PEF (pomiar samodzielnie wykonywany przez pacjenta); ocena wpływu terapii na jakość życia pacjentów (punkt końcowy istotny klinicznie); oraz ocena bezpieczeństwa stosowanej terapii (EMA 2015).”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- część wyników badania ANDHI, CALIMA, SIRROCO oraz ZONDA pochodzi z niepublikowanych danych wnioskodawcy;
- w przypadku analizy bezpieczeństwa dane dla populacji ogólnej po stronie benralizumabu zostały wybrane przez wnioskodawcę z uwagi na fakt, że nie ma dostępnych danych dla oceny bezpieczeństwa w populacji zbliżonej do docelowej, nie ma również oceny bezpieczeństwa w podgrupie chorych, którzy kwalifikowaliby się jednocześnie do leczenia benralizumabem oraz omalizumabem;

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W związku z dużą ilością badań i wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy, w celu zapewnienia czytelności i przystępności niniejszej AWA, poniżej przedstawiono wyniki tylko dla najważniejszych punktów końcowych. Wszystkie wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5. 6. 7. 8. 9. i 13.

W ramach **porównania pośredniego** (z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących benralizumab z omalizumabem w ramach populacji ogólnej jak również docelowej, wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie przez wspólny komparator (standardowe leczenie astmy/placebo)) oceny skuteczności klinicznej wnioskodawca zaplanował ocenę (po stronie benralizumabu oraz omalizumabu) w zakresie wybranych punktów końcowych: rocznej częstości zaostrzeń astmy (w tym zaostrzeń wymagających hospitalizacji), zmiany wartości parametru czynności płuc FEV<sub>1</sub>, zmiany wyniku kwestionariusza ACQ, zmian wyniku kwestionariusza AQLQ (ocena jakości życia) oraz oceny zużycia doustnych glikokortykosteroidów: procentowego zmniejszenia dawki w stosunku do wyjściowej, oraz odsetka pacjentów którzy mogli zrezygnować z terapii doustnymi glikokortykosteroidami.

W nawiązaniu do powyższego wraz z wynikami porównia pośredniego przedstawiono również wyniki dla **porównania BEN vs. SoC**.

Dane po stronie benralizumabu pochodzą z:

- [redacted] dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (analiza, w której po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla szerszej populacji (kwalifikującej się do leczenia benralizumabem bez względu na kwalifikacje do terapii omalizumabem), w podgrupie chorych z wyjściową [redacted]);
- publikacji Bleecker 2018, analizy badań SIROCCO oraz CALIMA (analiza, w której po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla populacji < 300 komórek/ $\mu$ l, która otrzymywała wyjściowo OCS);
- publikacji Chipps 2018 (analiza dla chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/ $\mu$ l oraz dla wszystkich pacjentów (niezależnie od stosowanych wyjściowo OCS));

Z kolei źródła danych po stronie omalizumabu zapisano w tytułach tabel, gdzie zaprezentowano wyniki dla poszczególnych punktów końcowych. We wszystkich opisywanych badaniach po stronie omalizumabu włączano głównie chorych w wieku 12-75 lat z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną IgE-zależną lub astmą eozynofilową, niedostatecznie kontrolowaną za pomocą terapii zgodnej z wytycznymi GINA (szczegóły znajdują się w rozdziale 9.3.1 AKL wnioskodawcy, str. 376).

### **Porównanie porównanie BEN vs. SoC oraz porównanie pośrednie benralizumabu z omalizumabem (BEN vs. OMA)**

#### **Roczna częstość zaostrzeń astmy (AER)**

W przeprowadzonym przez wnioskodawcę porównaniu benralizumabu do standardowego leczenia przeciw astmie, BEN istotnie statystycznie zmniejszył roczną częstość zaostrzeń we wszystkich podgrupach (za wyjątkiem populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do leczenia omalizumabem, cechującą się eozynofilią < 300 komórek/ $\mu$ l).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AER; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową [redacted], < 300 komórek/ $\mu$ l, < 300 komórek/ $\mu$ l i jednocześnie spełniającej kryteria leczenia omalizumabem oraz spełniającej tylko kryteria leczenia omalizumabem, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem (z metaanalizy badań ETOPA, EXALT, EXTRA, INNOVATE), [RR, ang. rate ratio]**

Populacja (dla BEN)	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC częstość względna AER (95% CI)	OMA vs PLC + SoC częstość względna AER (95% CI)	Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA
[redacted]	0,36 (0,23; 0,56)	0,61 (0,47; 0,79)	[redacted]
< 300 komórek/ $\mu$ l, otrzymująca wyjściowo OCS	0,44 (0,26; 0,74)		[redacted]
po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, podgrupa pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/ $\mu$ l	0,74 (0,51; 1,06)		[redacted]
po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, ogółem	0,63 (0,50; 0,81)		[redacted]

#### Roczna częstość zaostrzeń astmy (AER) wymagających hospitalizacji

W porównaniu benralizumabu ze standardową terapią obserwowano liczbowo zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji, ale nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami.

Po stronie omalizumabu obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń w porównaniu ze standardową terapią.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AER wymagających hospitalizacji; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową [redacted], dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem (z metaanalizy badań EXALT oraz INNOVATE), [RR, ang. rate ratio]**

Populacja (dla BEN)	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC częstość względna AER (95% CI)	OMA vs PLC + SoC częstość względna AER (95% CI)	Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA
[redacted]	[redacted]	0,45 (0,24; 0,84)	[redacted]

#### Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela

Wyniki po stronie benralizumabu wskazywały na brak istotnych różnic w zmianie FEV<sub>1</sub> w porównaniu do standardowej terapii w ramach każdej z opisywanych populacji.

Z kolei wyniki po stronie omalizumabu wskazywały na istotne zwiększenie wartości FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu omalizumabu względem standardowego leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian FEV<sub>1</sub>; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową [REDACTED], < 300 komórek/μl, < 300 komórek/μl i jednocześnie spełniającą kryteria leczenia omalizumabem oraz spełniającej tylko kryteria leczenia omalizumabem, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem (z metaanalizy badań EXALT i QUALITX), [MD, ang. mean difference]**

Populacja (dla BEN)	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC MD (95% CI)	OMA vs PLC + SoC MD (95% CI)	Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA
[REDACTED]	0,090 (-0,052; 0,232)	<b>0,13 (0,05; 0,21)</b>	[REDACTED]
< 300 komórek/μl, otrzymująca wyjściowo OCS	0,07 (-0,10; 0,23)		[REDACTED]
po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, podgrupa pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/μl	-0,007 (-0,130; 0,117)		[REDACTED]
po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, ogółem	0,055 (-0,025; 0,136)		[REDACTED]

#### Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania benralizumabu ze standardową terapią, a także porównania pośredniego benralizumabu oraz omalizumabu (ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ-6 po stronie benralizumabu oraz zmian wyniku kwestionariusza ACQ po stronie omalizumabu<sup>10</sup>).

Leczenie benralizumabem wiązało się z istotną poprawą wyniku kwestionariusza ACQ-6 w porównaniu do terapii kontrolnej w populacji ogólnej, spełniającej kryteria leczenia omalizumabem. W pozostałych przypadkach nie odnotowano różnicy istotnej klinicznie i statystycznie, pomimo iż obserwowano liczbowo większą poprawę wyniku kwestionariusza ACQ-6 (zmniejszenie wyniku) w stosunku do leczenia standardowego.

**Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian wyniku ACQ; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową [REDACTED], < 300 komórek/μl, < 300 komórek/μl i jednocześnie spełniającej kryteria leczenia omalizumabem oraz spełniającej tylko kryteria leczenia omalizumabem, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem (z metaanalizy badań EXALT i Li 2020), [MD, ang. mean difference]**

Populacja (dla BEN)	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC MD (95% CI)	OMA vs PLC + SoC MD (95% CI)	Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA
[REDACTED]	-0,327 (-0,764; 0,110)	<b>-0,47 (-1,25; 0,32)</b>	[REDACTED]
< 300 komórek/μl, otrzymująca wyjściowo OCS	-0,47 (-0,99; 0,04)		[REDACTED]
po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, podgrupa pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/μl	-0,03 (-0,31; 0,24)		[REDACTED]
po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, ogółem	<b>-0,17 (-0,34; -0,00)</b>		[REDACTED]

#### Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ

W przypadku zmian wyniku kwestionariusza AQLQ dla podgrupy BEN z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/μl (+ spełnianie kryteriów leczenia OMA) obserwowano nieznaczne pogorszenie wyniku oceny jakości życia wobec

<sup>10</sup> Kwestionariusz ACQ-6, to skrócona, 6-elementowa wersja, która była wykorzystywana w badaniach po stronie benralizumabu. W dwóch badaniach po stronie omalizumabu oceniano wynik kwestionariusza ACQ (EXALT oraz Li 2020), gdzie wykorzystano podstawową, 7-elementową wersję tego kwestionariusza, zamiast skróconej, 6-elementowej wersji. Niemniej jednak, obie wersje są ze sobą bardzo silnie skorelowane i dają zgodne wyniki, dlatego wnioskodawca zdecydował się wykonać porównanie pośrednie, biorąc pod uwagę możliwość ewentualnych ograniczeń uzyskanych wyników.



grupy standardowej terapii, ale różnice te nie były znamienne statystycznie. Istotności statystycznej nie osiągnęły także różnice w wynikach kwestionariusza AQLQ pomiędzy pozostałymi podgrupami BEN a standardową terapią. Z kolei po stronie omalizumabu obserwowano istotną statystycznie poprawę jakości życia w porównaniu z leczeniem kontrolnym.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian wyniku kwestionariusza AQLQ; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową  $< 300$  komórek/ $\mu$ l i jednocześnie spełniającą kryteria leczenia omalizumabem oraz spełniającej tylko kryteria leczenia omalizumabem, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem (z metaanalizy badań ETOPA, EXTRA, INNOVATE, QUALTX oraz Li 2020), [MD, ang. mean difference]**

Populacja (dla BEN)	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC MD (95% CI)	OMA vs PLC + SoC, MD (95% CI)	Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA
	0,07 (-0,45; 0,59)	<b>0,66 (0,23; 1,10)</b>	
po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, podgrupa pacjentów z wyjściową eozynofilią $< 300$ komórek/ $\mu$ l	-0,03 (-0,31; 0,25)		
po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, ogółem	0,1 (-0,08; 0,28)		

#### Zmniejszenie zużycia doustnych kortykosteroidów oraz zakończenie terapii doustnymi kortykosteroidami

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania BEN do standardowej terapii oraz porównania pośredniego benralizumabu i omalizumabu dla procentowej zmiany dawki OCS (w stosunku do wartości wyjściowej) oraz zakończenia terapii OCS. Analizy w obu przypadkach dotyczyły populacji otrzymującej wyjściowo OCS.

**Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego dla oceny procentowej zmiany dawki OCS oraz prawdopodobieństwa zakończenia terapii OCS; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową  $< 300$  komórek/ $\mu$ l, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem (z badania EXALT (publikacja Siergiejko 2011))**

Punkt końcowy	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC MD (95% CI)	OMA vs PLC + SoC MD (95% CI)	Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA
Zmniejszenie zużycia doustnych kortykosteroidów	-11,11 (-39,73; 17,51) MD (95% CI)	<b>-63,3 (-93,08; -33,52)</b> MD (95% CI)	
Zakończenie terapii doustnymi kortykosteroidami	1,42 (0,41; 4,89) RB (95% CI)	2,47 (0,81; 7,55) RB (95% CI)	

Zarówno benralizumab, jak i omalizumab pozwalały na zmniejszenie stosowania doustnych OCS w porównaniu ze standardową terapią, ale efekt w przypadku omalizumabu był większy i istotny statystycznie.

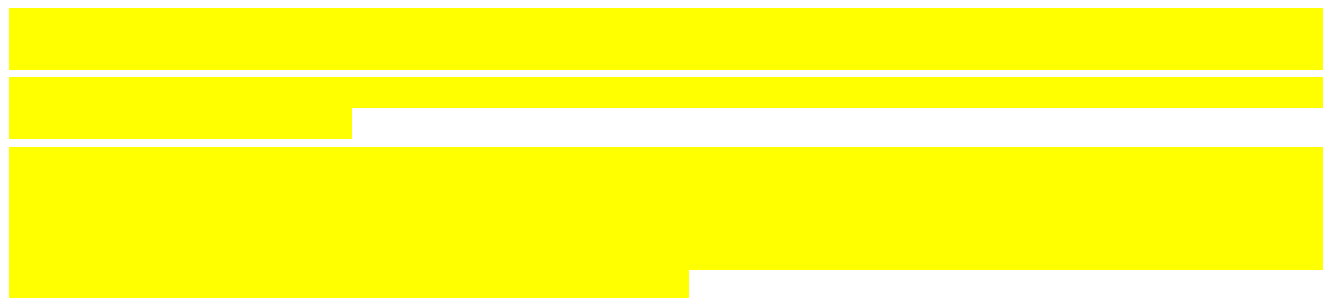


Tabela 21. BEN vs. SoC - w populacji docelowej – nieopublikowane dane dla podgrup badań RCT

Punkt końcowy/źródło danych	BEN + SoC vs PLC + SoC
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### Efektywność praktyczna

Podsumowanie metodyki badania oraz wyniki w nim uzyskane przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis badania znajduje się w rozdziale 5.2 ALK wnioskodawcy.

Tabela 22. Podsumowanie charakterystyki i wyników badania z zakresu efektywności praktycznej

Badanie i kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność
<b>Padilla-Galo 2020 Hiszpania</b>	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest	N=42	6 miesięcy	<p>Po 6 miesiącach terapii benralizumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia punktacja testu kontroli astmy (ACT) zwiększyła się z 13,9 do 21 pkt, (<math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>• zwiększył się odsetek chorych, u których stwierdzono wystarczającą kontrolę astmy – odpowiednio 4,8% do 81% pkt, (<math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>• odsetek chorych, którzy wymagali przewlekłego leczenia kortykosteroidami zmniejszył się istotnie (<math>p = 0,008</math>) z 40% na początku próby do 19%;</li> <li>• średnia dzienna dawka podawanego doustnie prednizonu zmniejszyła się znamienne z 19,6 do 5 mg/dzień, (<math>p = 0,007</math>);</li> <li>• średnia dzienna dawka budezonidu lub jego równoważnika uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu z 956 do 714 <math>\mu\text{g/dzień}</math>, (<math>p = 0,001</math>);</li> <li>• istotnie poprawiła się czynność płuc – średnia wartość FEV<sub>1</sub> zwiększyła się z 64,3% do 76%, (<math>p &lt; 0,001</math>);</li> </ul>

Badanie i kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność
				<ul style="list-style-type: none"> <li>redukcji uległo średnie stężenie FeNO (z 61,5 do 27,8 ppb, p &lt; 0,001);</li> <li>redukcji uległa średnia liczba eozynofili (z 757,2 do 15,2 komórek/<math>\mu</math>l, p &lt; 0,001).</li> </ul>

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W tabeli poniżej zestawiono wyniki porównania benralizumabu do standardowej terapii oraz wyniki porównania pośredniego z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa dla porównania benralizumab+SoC vs omalizumab, przeprowadzonej przez wspólną grupę referencyjną PLC+SoC.

Po stronie benralizumabu wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące bezpieczeństwa dla całej ocenianej populacji badań SIROCCO oraz CALIMA (w miarę możliwości wykorzystano wynik metaanalizy tych badań), po stronie omalizumabu również skorzystał z danych dla całej populacji odnalezionych badań (metaanaliza Chanez 2010, EXALT, EXTRA, INNOVATE oraz QUALITX). Dane dla populacji ogólnej po stronie benralizumabu zostały wybrane przez wnioskodawcę z uwagi na fakt, że nie ma dostępnych danych dla oceny bezpieczeństwa w populacji zbliżonej do docelowej, nie ma również oceny bezpieczeństwa w podgrupie chorych, którzy kwalifikowaliby się jednocześnie do leczenia benralizumabem oraz omalizumabem. Dodatkowo, konkretny fenotyp astmy nie powinien mieć wpływu na bezpieczeństwo stosowanego leczenia, więc wybór najszerszej dostępnej populacji, pozwalającej na ocenę w dużej populacji pacjentów jest zasadnym podejściem wg wnioskodawcy. Populację najbardziej odpowiadającą wnioskowanej stanowiła ogólna populacja badań SIROCCO oraz CALIMA.

**Tabela 23. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zdarzeń niepożądanych (AEs); benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań**

Zdarzenia niepożądane	Porównywane interwencje	RR (95% CI)	BEN Q8W vs OMA RR (95% CI)
AEs ogółem	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC	0,95 (0,90; 1,00)	
	OMA vs PLC + SoC (źródło danych: metaanaliza Chanez 2010, EXALT, EXTRA, INNOVATE)	1,03 (0,93; 1,14)	
AEs prowadzące do zgonu	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC	1,44 (0,29; 7,31)	
	OMA vs PLC + SoC (źródło metaanaliza badań EXALT oraz EXTRA)	0,15 (0,02; 1,32)	
AEs prowadzące do przerwania leczenia	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC	<b>2,65 (1,11; 6,31)</b>	
	OMA vs PLC + SoC (źródło danych: metaanaliza Chanez 2010, EXALT, EXTRA, INNOVATE oraz QUALITX)	1,68 (0,99; 2,85)	
SAEs – ciężkie AEs	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC	0,82 (0,64; 1,07)	
	OMA vs PLC + SoC (źródło danych: metaanaliza Chanez 2010, EXALT, EXTRA, INNOVATE)	0,85 (0,64; 1,11)	
AEs związane z leczeniem	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC	<b>1,54 (1,03; 2,30)</b>	
	OMA vs PLC + SoC (źródło danych: badanie INNOVATE)	1,28 (0,75; 2,15)	
Najczęstsze AEs dla	ból głowy	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC	
		OMA vs PLC + SoC	

Zdarzenia niepożądane		Porównywane interwencje	RR (95% CI)	BEN Q8W vs OMA RR (95% CI)
oceniających leków		<i>(źródło danych: metaanaliza badań Chanez 2010, EXALT i INNOVATE)</i>		
	zapalenie (ból) gardła	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC	1,62 (0,95; 2,77)	██████████
		OMA vs PLC + SoC <i>(źródło danych: badanie EXALT)</i>	6,54 (0,87; 49,20)	
	reakcje w miejscu iniekcji	BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC	1,16 (0,60; 2,26)	██████████
OMA vs PLC + SoC <i>(źródło danych: metaanaliza badań EXTRA i INNOVATE)</i>		1,22 (0,11; 13,05)		

W porównaniu ze standardową terapią, po stronie benralizumabu obserwowano istotnie zwiększone ryzyko pojawienia się zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz odnotowano istotnie wyższe ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie obserwowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia wszystkich pozostałych zdarzeń niepożądanych w porównaniu benralizumabu ze standardową terapią.

### **Efektywność praktyczna**

W odnalezionym badaniu skuteczności praktycznej Padilla-Galo 2020, zdarzenia niepożądane odnotowano u 9 (21,4%) pacjentów. Wśród nich najczęstszymi były: ból stawów, ból głowy i zaburzenia regulacji temperatury (dysthermia). Obserwowane AEs były łagodne i nie doprowadziły do zakończenia leczenia benralizumabem.

## **4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**

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

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii.

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

W AKL wnioskodawcy podano, że w dniu 25.01.2021 r. przeprowadzono wyszukanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration). Podano także, iż przejrano 3 bazy danych zbierające informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych: EudraVigilance, VigiAccess oraz FAERS.

W wyniku wyszukiwania na stronie internetowej polskiego **Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych** nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

Na stronie internetowej **European Medicines Agency (EMA)** podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem preparatu Fasentra (mogących dotyczyć do 1 chorego na 10 pacjentów) są ból głowy i zapalenie gardła (ból gardła)<sup>11</sup>.

<sup>11</sup> Źródło: EMA 2021

W bazie komisji **Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)** na stronie internetowej EMA odnaleziono 2 komunikaty, w których zasygnalizowano ryzyko wystąpienia zapalenia płuc oraz wskazano na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej przy aktualizacji charakterystyki produktu leczniczego<sup>12</sup>.

Na portalu **Food and Drug Administration (FDA)**<sup>13</sup> odnaleziono komunikat na temat zgłoszeń poważnego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez FAERS, które dla produktu Fasentra objęły chorobę grypopodobną i półpasiec. Ponadto zaznaczono, że lek może powodować ciężkie reakcje alergiczne, w tym zagrażającą życiu anafilaksję. Wskazano, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem benralizumabu to ból głowy i ból gardła. Ponadto jako środki ostrożności wskazano, że w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki czy wysypki) należy przerwać podawanie leku. Dodano, że po rozpoczęciu leczenia benralizumabem nie należy nagle przerywać stosowania ogólnoustrojowych lub wziewnych kortykosteroidów – w razie konieczności należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów. Zwrócono uwagę, że przed wdrożeniem terapii produktem Fasentra konieczne jest przeleczenie pacjentów z istniejącymi zakażeniami pasożytniczymi. Jeśli zakażenie wystąpi już podczas terapii i chorzy nie reagują na jego leczenie zalecono przerwanie podawania benralizumabu do momentu ustąpienia zakażenia pasożytniczego.

W bazie **Adverse Event Reporting System (FAERS)**<sup>14</sup> odnotowano łącznie 3647 przypadków zdarzeń niepożądanych (stan na dzień: 30.09.2020 r.) stosowania benralizumabu, w tym 1577 przypadków poważnych (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 173 zgony. Spośród nich najczęstsze były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1547, 42,4%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1433, 39,3%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 685, 18,8%).

W **European database of suspected adverse drug reaction report**, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnotowano łącznie 1946 przypadkach zdarzeń niepożądanych dla benralizumabu (data odcięcia danych: 23 stycznia 2021 r.). Wśród nich, najczęściej obserwowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 716, 36,8%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 699, 35,9%) oraz zaburzenia skóry i tkanki pod-skórnej (n = 384, 19,7%)<sup>15</sup>.

Natomiast w bazie **VigiAccess™**, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o zdarzeniach niepożądanych u 4069 chorych stosujących benralizumab. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 1625, 39,9%), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1348; 33,1%) oraz zaburzeń układu nerwowego (n = 833, 20,5%)<sup>16</sup>.

Analitik Agencji w dniu 25.03.2021 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA, w wyniku którego nie odnaleziono dodatkowych informacji, które nie byłyby zawarte w analizie wnioskodawcy.

### Charakterystyka Produktu Leczniczego<sup>17</sup>

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w czasie leczenia to ból głowy (8%) i zapalenie gardła (3%). Zgłaszano także reakcje anafilaktyczne.

**Tabela 24. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych benralizumabem [ChPL Fasentra]**

Klasyfikacja układów i narządów oraz działania niepożądane	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła*	<b>Często</b>
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości**	<b>Często</b>
	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	<b>Często</b>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	<b>Często</b>
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	

<sup>12</sup> Źródło: PRAC 2019

<sup>13</sup> Źródło: FDA 2019

<sup>14</sup> Źródło: FDA 2021

<sup>15</sup> Źródło: EudraVigilance 2021

<sup>16</sup> Źródło: WHO-UMC 2021

<sup>17</sup> Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Fasentra z dnia 18 sierpnia 2020 roku (ChPL Fasentra 2020).

\* Zapalenie gardła zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „zapalenie gardła”, „bakteryjne zapalenie gardła”, „wirusowe zapalenie gardła”, „ paciorkowcowe zapalenie gardła”.

\*\* Reakcje nadwrażliwości zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „pokrzywka”, „pokrzywka grudkowa” i „wysypka”  
Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

### 4.3. Komentarz Agencji

Odnaleziono cztery badania z randomizacją, porównujące efektywność kliniczną benralizumabu z grupą kontrolną, stosującą standardowe leczenie przeciwastmatyczne (SoC): ANDHI (publikacja Harrison 2020), SIROCCO (publikacja Bleecker 2016), CALIMA (publikacja FitzGerald 2016) oraz ZONDA (publikacja Nair 2017). Odnaleziono także publikację opisującą badanie z randomizacją BORA (Busse 2018), w którym pacjenci z grup benralizumabu badań SIROCCO, CALIMA oraz ZONDA kontynuowali leczenie w ramach przypisanych grup, a pacjenci z grupy placebo zostali poddani randomizacji do grup benralizumabu. Dodatkowo, odnaleziono 6 publikacji prezentujących dodatkowe analizy dla badań SIROCCO oraz CALIMA: Bleecker 2018, Chipps 2018, O’Quinn 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017 oraz Mathur 2020, a także 2 publikacje w których przedstawiono zintegrowane analizy badań podstawowych oraz ich fazy wydłużonej (publikacja Bourdin 2019 oraz FitzGerald 2019). W wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych zidentyfikowano również doniesienie Lugogo 2018, prezentujące dodatkowe wyniki do badania ZONDA, oraz doniesienia Canonica 2020 oraz Kreindler 2020). Poza tym odnaleziono badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: Padilla-Galo 2020.

Wyniki porównania BEN vs. SoC dla poszczególnych punktów końcowych prezentowały się następująco:

- zaostrzenia astmy (AER) – BEN istotnie statystycznie zmniejszył roczną częstość zaostrzeń (za wyjątkiem populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do leczenia omalizumabem, cechującą się eozynofilią  $< 300$  komórek/ $\mu$ l);

- zmiana FEV<sub>1</sub> (mierzonej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela) – wyniki świadczyły o podobnej skuteczności obu technologii – różnica w średniej zmianie FEV<sub>1</sub> pomiędzy nimi nie była istotna statystycznie dla wszystkich opisywanych podgrup populacji BEN;
- kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ (ang. Asthma Control Questionnaire) – leczenie benralizumabem wiązało się z istotną poprawą wyniku kwestionariusza ACQ-6 w porównaniu do terapii kontrolnej w populacji ogólnej BEN, spełniającej kryteria leczenia omalizumabem. W pozostałych przypadkach nie odnotowano różnicy istotnej klinicznie, pomimo iż obserwowano liczbowo większą poprawę wyniku kwestionariusza ACQ-6 (zmniejszenie wyniku) w stosunku do leczenia standardowego;
- ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire) – w przypadku zmian wyniku kwestionariusza AQLQ dla podgrupy BEN z wyjściową eozynofilią  $< 300$  komórek/ $\mu$ l (+ spełnianie kryteriów leczenia OMA) obserwowano nieznaczne pogorszenie wyniku oceny jakości życia wobec grupy standardowej terapii, ale różnice te nie były znamienne statystycznie. Istotności statystycznej nie osiągnęły także różnice w wynikach kwestionariusza AQLQ pomiędzy pozostałymi podgrupami BEN a standardową terapią;
- zmniejszenie zużycia doustnych kortykosteroidów – po stronie benralizumabu zarówno w grupie otrzymującej benralizumab, jaki i standardową terapię, obserwowano zmniejszenie zużycia OCS. Wynik nie był istotny statystycznie;
- zakończenie terapii doustnymi kortykosteroidami – prawdopodobieństwo zakończenia terapii OCS po zastosowaniu benralizumabu było liczbowo większe wobec terapii standardowej (RB = 1,42), ale nie obserwowano statystycznie istotnych efektów.

W przeprowadzonym porównaniu bezpieczeństwa benralizumabu ze standardową terapią, po stronie benralizumabu obserwowano istotnie zwiększone ryzyko pojawienia się zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR = 1,54) oraz odnotowano istotnie wyższe ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR = 2,65).

Nie obserwowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia wszystkich pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych w porównaniu benralizumabu ze standardową terapią (AEs ogółem, ciężkie AEs, AEs prowadzące do zgonu, AEs najczęściej zgłaszane przy stosowaniu obu leków – bólu głowy, zapalenia gardła oraz reakcji w miejscu iniekcji).

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio (*head-to-head*) oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania benralizumabu względem drugiego z komparatorów, tj. omalizumabu w analizowanej populacji pacjentów.

Analizę efektywności klinicznej benralizumabu przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie interwencji ocenianej (benralizumab) z omalizumabem przez wspólną grupę referencyjną, czyli standardowe leczenie przeciwastmatyczne (SoC) na podstawie [redacted] dostarczonych przez wnioskodawcę, metaanalizy badań SIROCCO/CALIMA/ANDHI oraz badań SIROCCO oraz CALIMA (Bleecker 2018) (BEN Q8W + SoC vs PLC + SoC). W przypadku omalizumabu dane pochodziły z badań klinicznych: Chanez 2010, ETOPA (Ayres 2004, Niven 2008), EXALT (Bousquet 2011, Siergiejko 2011), EXTRA (Hanania 2011, Hanania 2013), INNOVATE (Humbert 2005, Humbert 2008), Li 2020 (Li 2016, Li 2020) oraz QUALITX (Rubin 2012) (OMA vs PLC + SoC).

Wyniki porównania pośredniego z komparatorem należy traktować z ostrożnością – porównanie nie daje bezpośredniego obrazu stosunku efektu do ryzyka benralizumabu względem komparatora.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem przygotowanej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej (AE) była „ocena opłacalności stosowania benralizumabu (produkt leczniczy Fasentra) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową”.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie benralizumabu (BEN) z leczeniem standardowym (ang. standard of care, SoC), obejmującego stosowanie:

- połączenie glikokortykosteroidów wziewnych (ang. inhaled corticosteroids, ICS) oraz długodziałających  $\beta$ 2-mimetyków (ang. long acting betaagonists, LABA): budesonid+formoterol, flutykazon+salmeterol oraz beklometazon+formotero;
- glikokortykosteroidów doustnych (ang. oral corticosteroids, OCS): prednizonu i prednizolonu.

Ponadto, w AE wnioskodawcy, w odniesieniu do części wnioskowanej populacji, uwzględniono omalizumab jako komparator dodatkowy. Wskazano, iż „części pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą oskrzelową będą występować cechy zarówno astmy alergicznej IgE-zależnej jak i eozynofilowej. Sugeruje się, że szczególnie w przypadku przyjęcia niższych progów eozynofilii krwi obwodowej pacjenci z astmą alergiczną mogą równocześnie spełniać kryteria rozpoznania astmy eozynofilowej. Wobec powyższego, w tej grupie pacjentów, jako komparator dla ocenianej interwencji można wskazać drugi lek biologiczny – omalizumab.”

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), natomiast model ekonomiczny wnioskodawcy uwzględnia również przedstawienie wyników z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano, iż „koszty świadczeniobiorców związane z leczeniem ciężkiej astmy eozynofilowej ponoszone w trakcie terapii benralizumabem są znikome w stosunku do kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, a w szczególności, w związku z refundacją benralizumab w ramach programu lekowego, pacjent nie dopłaca do terapii z jego wykorzystaniem. Uzasadnia to zatem pominięcie perspektywy świadczeniobiorców w analizie ekonomicznej, a także uznanie perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów) za tożsamą do przyjętej w analizie perspektywy płatnika.”

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). W ramach analizy dodatkowej, dla porównania benralizumabu z omalizumabem, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (ang. cost-minimization analysis, CMA): „Technikę tą wybrano z powodu braku jednoznacznego wykazania wyższości którejkolwiek z porównywanych interwencji.”

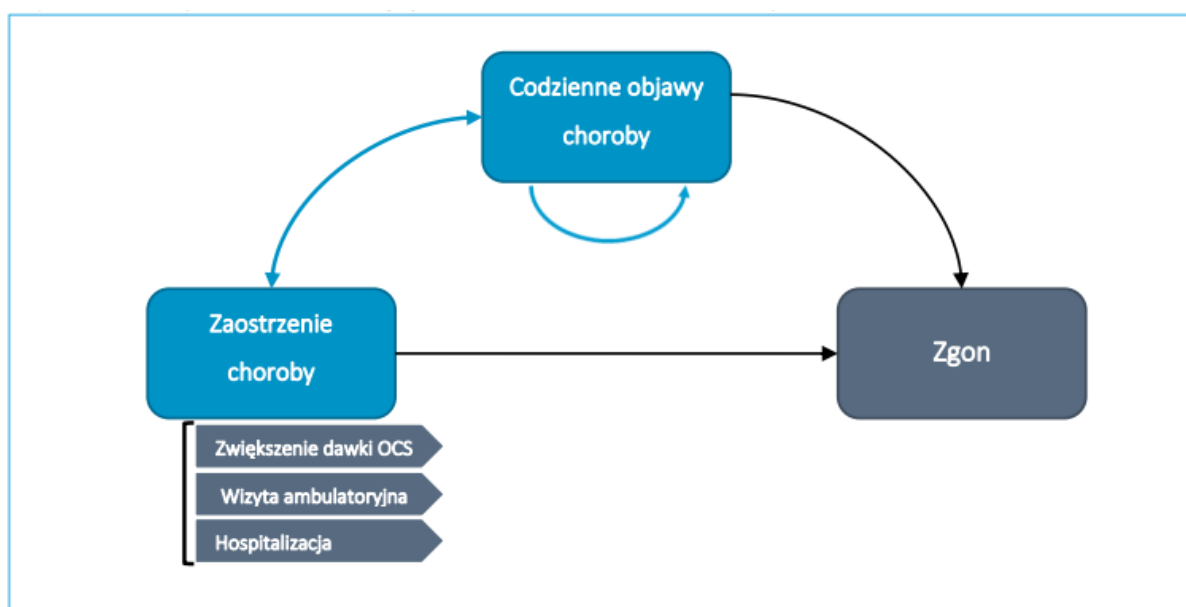
Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym wynoszącym 46 lat. Wskazano, iż „kohorta pacjentów w modelu rozpoczyna leczenie w wieku średnio 54 lat. Uznano zatem, że 46 letni horyzont czasowy, na końcu którego kohorta pacjentów kończy wiek 100 lat, jest wystarczający pełnej do oceny konsekwencji zdrowotnych oraz kosztowych związanych z leczeniem ciężkiej astmy eozynofilowej.” Dodatkową analizę (CMA, dla porównania BEN vs omalizumab) przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Wnioskodawca wskazał, iż w AE wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich globalny model: „w analizie uwzględniono polską praktykę kliniczną związaną z leczeniem ciężkiej astmy eozynofilowej, w tym polskie dane dotyczące zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe leków i świadczeń. Na potrzeby adaptacji wykonano także systematyczne wyszukiwanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowotnych zdefiniowanych w modelu.”

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy oparto na kohortowym modelu Markowa, w którym pojedynczy cykl modelu trwa 4 tygodnie (28 dni). W modelowaniu zaimplementowano korektę połowy cyklu dla kosztów i efektów. Uwzględniono 3 odrębne stany zdrowia:



- „codzienne objawy choroby (brak zaostrzeń) – podstawowy stan zdrowia, w którym pacjent doświadcza codziennych objawy astmy, ale bez aktywnych zaostrzeń. Naliczane w tym stanie koszty oraz wartości użyteczności zależą od tego czy pacjent jest w trakcie aktywnego leczenia uzupełniającego oraz tego czy jest on poddawany leczeniu OCS,
- zaostrzenie choroby – pacjenci przechodzą do tego stanu, jeśli doświadczają zaostrzenia. Przyjęta definicja zaostrzenia jest zgodna z określoną na potrzeby badań klinicznych benralizumabu. Mianowicie są to epizody pogorszenia stanu zdrowotnego chorego, prowadzące do któregośkolwiek z poniższych:
  - zwiększenie dawki OCS: konieczność zastosowanie kortykosteroidów (lub tymczasowe zwiększenie dawki stabilnej OCS) przez co najmniej 3 dni. Uważa się, że pojedyncza dawka kortykosteroidów do wstrzyknięć w postaci jest równoważna 3-dniowej terapii ogólnoustrojowej kortykosteroidami,
  - wizyta ambulatoryjna: pilna wizyta terapeutyczna (zdefiniowana jako ocena i leczenie przez około 24 godziny na oddziale ratunkowym lub w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej) z powodu astmy, wymagająca również zwiększenia dawki kortykosteroidów (jak powyżej),
  - hospitalizacja: zdefiniowana jako przyjęcie do placówki szpitalnej i / lub ocena i leczenie w placówce opieki zdrowotnej przez  $\geq 24$  godziny z powodu astmy,
- zgon – stan terminalny.”



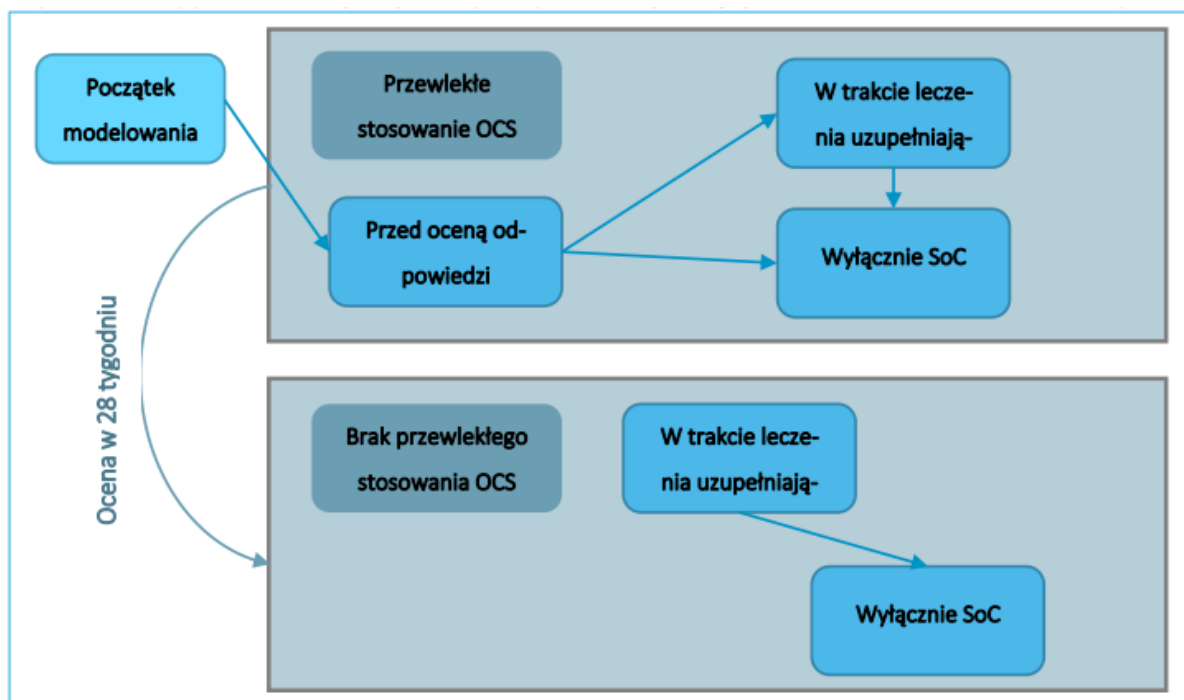
Rysunek 2. Struktura modelu wnioskodawcy – stany zdrowia oraz zasady przechodzenia

W dostosowanym do warunków polskich modelu założono, że w momencie rozpoczęcia modelowania wszyscy pacjenci stosują OCS. „

„W modelu uwzględniono również odrębnie w ramieniu benralizumabu okres przed oceną odpowiedzi na leczenie oraz po ocenie odpowiedzi. Założono, że pacjenci, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na leczenie po pierwszej dawce benralizumabu (ocena odpowiedzi w 8 tygodniu od rozpoczęcia leczenia), nie kontynuują dalszego leczenia (przechodzą na leczenie wyłącznie SoC). Oprócz tego mogą oni przerwać leczenie w każdym innym cyklu modelu, zgodnie z predefiniowanym tempem dyskontynuacji.”

„Zakłada się, że pacjenci, którzy zaprzestają stosowania benralizumabu z powodu wyczerpania organizmu lub braku odpowiedzi na leczenie (przechodząc tym samym do stanu „Wyłącznie SoC”), nadal otrzymują opiekę i leczenie standardowe. Przypisano im zatem wartości użyteczności stanów zdrowia, koszty oraz efekty zdrowotne równe tym w ramieniu SoC. W każdym z podzbiorów populacji pacjenci mogą doświadczyć zaostrzenia lub śmiertelności (w wyniku zaostrzeń astmy lub innych przyczyn), przechodząc do innego stanu zdrowia.”

Uwzględnione w modelu ekonomicznym wnioskodawcy etapy leczenia przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Etapy leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej uwzględnione w modelu ekonomicznym wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystykę pacjentów oraz skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy (badania SIROCCO, CALIMA, ANDHI, ZONDA). „Na potrzeby adaptacji modelu do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia otrzymano od Wnioskodawcy dane odnośnie wyników powyższych badań z podgrupy zgodnej z rozważaną w analizie, co pozwoliło na wiarygodną ocenę efektywności klinicznej benralizumabu w populacji dotychczas nieobjętej obowiązującym programem lekowym.”

Uwzględniono następujące parametry związane z efektywnością kliniczną ocenianych interwencji:

- odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (jeden z kluczowych parametrów modelu): wartość oszacowano jako średnią ważoną wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie w trakcie oceny w 8 tygodniu od rozpoczęcia leczenia w poszczególnych badaniach klinicznych.

”

”

- częstotliwość występowania epizodów zaostrzeń choroby: „Wyróżniono trzy typy zaostrzeń, ze względu na rodzaj opieki zdrowotnej, którą otrzymał pacjent w trakcie epizodu zaostrzenia. Były to: zaostrzenia wymagające zwiększenia dawki OCS, zaostrzenia wymagające wizyty ambulatoryjnej oraz zaostrzenia wymagające hospitalizacji pacjenta. Odsetek poszczególnych typów zaostrzeń obliczono jako stosunek liczby zaobserwowanych zaostrzeń danego typu do całkowitej liczby zaobserwowanych zaostrzeń.

Do oceny włączono dane z podgrup z badań SIROCCO/CALIMA oraz ANDHI (brak danych dla badania ZONDA). Wykorzystane wartości są średnią ważoną liczebnością próby pacjentów, dla której dostępne były poszczególne dane w badaniu klinicznym.”

- tempo dyskontynuacji leczenia przez pacjentów: „Potencjalne przerwanie leczenia benralizumabem odbywa na koniec każdego cyklu (...). Prawdopodobieństwo przerwania leczenia benralizumabem obliczono na podstawie odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenia w trakcie badania ZONDA – dane te otrzymano od Wnioskodawcy. Prawdopodobieństwo to jest stosowane we wszystkich stanach modelu. Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia przechodzą do podgrupy „Wyłącznie SoC” i naliczane są u nich koszty, użyteczności oraz efekty kliniczne, jak w ramieniu komparatora (placebo + SoC).” Odsetek pacjentów z podgrupy zgodnej z wnioskowanym wskazaniem z badania ZONDA wykorzystano jako roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia.
- śmiertelność, w ramach której uwzględniono: śmiertelność ogólną zależną od średniego wieku kohorty pacjentów oraz śmiertelność powiązaną z zaostrzeniami astmy.

„Śmiertelność ogólną oparto o tablice trwania życia w Polsce (aktualne na 2019 r.) publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2020). Roczne prawdopodobieństwa zgonu przeliczono na prawdopodobieństwa czterotygodniowe, które były aplikowane w każdym cyklu modelu, zgodnie ze średnim wiekiem kohorty w danym cyklu.”

„Zgony z powodu zaostrzeń astmy obliczono na podstawie danych z publikacji Roberts 2013, Watson 2007, a także danych z raportu National Review for Asthma Deaths (NRAD 2014). Przyjęte podejście do dostępnych danych pozwala odzwierciedlić zależność ryzyka zgonu zarówno od przebiegu zaostrzenia, jak również nieodłączną zależność ryzyka zgonu od przynależności pacjenta do danej grupy wiekowej. Przyjęto przy tym założenie, że śmiertelność związana z astmą może wystąpić tylko w ramach epizodu zaostrzenia. W przypadku zaostrzeń wymagających hospitalizacji pacjenta, model wykorzystuje dane dotyczące śmiertelności z publikacji Watson 2007 w połączeniu z Roberts 2013, a dla zaostrzeń niewymagających hospitalizacji (tj. przypisanych do kategorii „Zwiększenie dawki OCS” lub „Wizyta ambulatoryjna”) z publikacji Watson 2007 w połączeniu z informacjami z raportu NRAD 2014.”

### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków: benralizumabu, doustnych kortykosteroidów,
- koszty leczenia standardowego (pozostałe leki, wizyty ambulatoryjne, rehabilitacja),
- koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym;
- koszty administracji leczenia;
- koszty związane z epizodami zaostrzeń,
- koszty leczenia powikłań astmy.

Koszt benralizumabu przyjęto na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę (wariant bez uwzględnienia RSS oraz wariant z RSS). Wskazano, iż BEN „podawany jest w jednorazowych wstrzyknięciach po 30 mg (1 opakowanie jednostkowe) w odstępach: co 4 tygodnie – dla pierwszych trzech podań, co 8 tygodni – dla każdego kolejnego podania. Oznacza to, że na pierwszy rok leczenia przypada 8 podań leku Fasentra, zaś na każdy kolejny średnio 6,5 podań. Na tej podstawie wyznaczono roczny koszt terapii benralizumabem, który następnie przeliczono na koszt na cykl modelu (4 tygodnie).”

Koszty lekowe naliczono w każdym cyklu, w którym pacjent przyjmował leczenie.

### Użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia badań, w których raportowano wartości użyteczności dla wnioskowanej populacji, w ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach Medline (via PubMed) oraz Embase. „Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016).” „Do wyników przeglądu włączono 8 publikacji spełniających kryteria włączenia. Spośród nich 3 dotyczyło oceny HRQoL w trakcie wystąpienia u pacjenta epizodu zaostrzenia objawów astmy, zaś pozostałe 5 zawierało oszacowania użyteczności dla ogólnego przebiegu choroby.”

Ponadto, „na potrzeby adaptacji modelu globalnego do warunków polskich, Wnioskodawca dostarczył dane dotyczące oceny HRQoL w rozważanej w analizie podgrupie pacjentów z badań CALIMA, SIROCCO oraz ANDHI.” W AE wnioskodawcy wskazano, że ze względu na fakt, iż w badaniach CALIMA, SIROCCO i ANDHI „pomiar HRQoL przeprowadzono w okresie trwania leczenia, użyteczności pochodzące z badań RCT uwzględniają tym samym utratę jakości życia wynikającą z działań niepożądanych. W związku z powyższym w modelu nie było konieczne zastosowanie dodatkowej redukcji użyteczności związanej z AEs specyficznymi dla benralizumabu”.

Ostatecznie w analizie podstawowej wnioskodawcy wartości użyteczności dla stanów:

- codzienne objawy choroby (brak zaostrzeń): „przyjęto różne wartości użyteczności w okresie przed oceną odpowiedzi i po jej ocenie. Wartość użyteczności różnicowano także ze względu na przyjmowane leczenie (benralizumab + SoC vs. wyłącznie SoC)” Zarówno w ramieniu BEN przed oceną odpowiedzi i u pacjentów z odpowiedzią na leczenie, jak i w ramieniu SoC: oszacowano na podstawie średniej ważonej z badań SIROCCO, CALIMA i ANDHI, dodatkowo, uwzględniono współczynniki korekcyjne związane z wiekiem pacjentów, oszacowane na podstawie badania Golicki 2017;
- zaostrzenie choroby: „założono, że spadek użyteczności związany z każdym typem zaostrzenia (wymagającego podania OCS, wizyty ambulatoryjnej bądź hospitalizacji) jest taki sam w przypadku obu ramion modelu. (...) Na potrzeby modelowania przyjęto konserwatywnie, że obniżenie użyteczności związane z zaostrzeniem prowadzącym do wizyty ambulatoryjnej jest równe wartości dla zaostrzenia prowadzącego do podania OCS”. Uwzględniono obniżenie użyteczności oszacowane na podstawie publikacji Lloyd 2007 oraz [redacted].

### Dyskontowanie

W trakcie modelowania uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy

**Tabela 25. Uwzględnione koszty i założenia – podsumowanie**

Parametr	Wartość / założenie	Źródło
Dyskontowanie	koszty: 5%, efekty: 3,5%	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy	dożywotni (46 lat)	założenie wnioskodawcy
Długość cyklu w modelu	4 tyg. (28 dni)	założenie wnioskodawcy
Średni wiek pacjenta	54 lata	średnia ważona z badań SIROCCO, CALIMA, ANDHI i ZONDA
<b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b>		
Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (w 8 tygodniu)	[redacted]	średnia ważona z badań SIROCCO, CALIMA i ANDHI
Średnia początkowa dzienna dawka OCS	[redacted]	badanie ZONDA
BEN	[redacted]	

Parametr		Wartość / założenie			Źródło
Odsetek pacjentów zaprzestających stosowanie OCS	SoC	■			
Średnia redukcja dawki OCS, u pacjentów kontynuujących ich stosowanie	BEN	■			
	SoC	■			
Roczna częstotliwość występowania zaostrzeń astmy	BEN	przed oceną odpowiedzi	■		średnia ważona z badań SIROCCO, CALIMA i ANDHI
		pacjenci z odpowiedzią na leczenie	■		
	SoC	■			
Odsetki poszczególnych typów zaostrzeń	<b>Tabela 26. Częstotliwość oraz podział na kategorie zaostrzeń choroby</b>				
	<b>Parametr</b>	<b>Wartość przed oceną odpowiedzi, ramię BEN</b>	<b>Wartość u pacjentów z odpowiedzią, ramię BEN</b>	<b>Wartość w ramieniu SoC</b>	
	Roczna częstotliwość występowania zaostrzeń	■	■	■	
	Odsetek zaostrzeń wymagających zwiększenia dawki OCS	■	■	■	
	Odsetek zaostrzeń wymagających wizyty ambulatoryjnej	■	■	■	
Odsetek zaostrzeń wymagających hospitalizacji	■	■	■		
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia BEN	■			badanie ZONDA	
Śmiertelność w populacji ogólnej	Tabela nr 73. (str. 116-119) w AE wnioskodawcy			GUS 2020	
Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku wystąpienia epizodu zaostrzenia	Tabela nr 15. (str. 44) w AE wnioskodawcy			obliczenia wnioskodawcy, Roberts 2013, Watson 2007, NRAD 2014	
<b>Wartości użyteczności</b>					
Użyteczność w stanie zdrowia „Codzienne objawy choroby”	BEN	przed oceną odpowiedzi	■		średnia ważona z badań SIROCCO, CALIMA i ANDHI
		pacjenci z odpowiedzią na leczenie	■		
	SoC	■			
Współczynnik korekcyjne związane z wiekiem kohorty pacjentów	Tabela nr 21. (str. 55) w AE wnioskodawcy			Golicki 2017	
Obniżenie użyteczności w stanie „Zaostrzenie choroby”	<b>Tabela 27. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem epizodu zaostrzenia astmy</b>				Lloyd 2007
	<b>Typ zaostrzenia</b>	<b>Wartość obniżenia użyteczności</b>			
	Wymagające podania OCS	-0,10			
	Wizyta ambulatoryjna	-0,10			
Hospitalizacja	-0,20				

Parametr		Wartość / założenie			Źródło
		<b>Tabela 28.</b>			obliczenia wnioskodawcy, badania ZONDA, Voorham 2019, Sullivan 2011
		Okres w modelu	Pacjenci leczeni BEN	Pacjenci leczeni wyłącznie SoC	
<b>Koszty</b>					
Cena zbytu netto za opakowanie leku Fasenra					dane wnioskodawcy
Cena hurtowa brutto za opakowanie leku Fasenra					
Koszt podania BEN		470,10 PLN			obliczenia wnioskodawcy, DGL 162/2020, UR 6/2020/III
Koszt diagnostyki	monitorowania w programie lekowym	984,80 PLN/rok			DGL 162/2020
	monitorowania w trakcie leczenia standardowego	506,72 PLN/rok			HTA Consulting 2020
ICS + LABA		888,55 PLN/rok			
Pozostałe koszty opieki zdrowotnej		194,02 PLN/rok			HTA Consulting 2020

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ bez RSS / z RSS		Perspektywa wspólna bez RSS / z RSS	
	BEN	SoC	BEN	SoC
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]	154 234 <sup>18</sup>			

Oszacowany ICUR dla porównania benralizumab vs leczenie standardowe, z perspektywy NFZ wyniósł 154,2 tys. PLN/QALY w wariancie z RSS.

natomiast wartości z uwzględnieniem RSS znajdują się poniżej tego progu.

Wyniki analizy dodatkowej: BEN vs omalizumab

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań wnioskodawcy dotyczące porównania benralizumabu z omalizumabem.

Tabela 32. Wyniki analizy dodatkowej, CMA: BEN vs omalizumab

Parametr	Perspektywa NFZ bez RSS / z RSS		Perspektywa wspólna bez RSS / z RSS	
	BEN	Omalizumab	BEN	Omalizumab
Koszt leków [PLN]		127 276		127 276
Koszt leków inkrementalny [PLN]				
Koszty całkowite [PLN]		146 241		146 713
Koszty całkowite inkrementalne* [PLN]				

\* [Redacted text]

<sup>18</sup> [Redacted text]

<sup>19</sup> [Redacted text]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przeprowadzonej dla porównania BEN vs SoC, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ czy wspólnej) jest równy wysokości progou<sup>20</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

W ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono randomizowane badania: ANDHI, SIROCCO, CALIMA oraz ZONDA (porównanie: BEN vs placebo), w których wykazano przewagę BEN nad komparatorem. W związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wyniki analizy dodatkowej: BEN vs omalizumab

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### **Deterministyczna analiza wrażliwości**

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych oraz uwzględnienie 5% stóp dyskontowych dla kosztów i dla efektów zdrowotnych;
- alternatywną długość horyzontu czasowego;
- alternatywne dane dotyczące częstości zaostrzeń, redukcji OCS, użyteczności oraz charakterystyki pacjentów;
- alternatywne odsetki odpowiedzi w trakcie oceny w 8 tygodniu;
- alternatywne tempo przerwania leczenia;
- alternatywne wartości użyteczności w stanie „codzienne objawy choroby”;

W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe oraz wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki, dla których zmieniło się wnioskowanie.

<sup>20</sup> 155 514 PLN/QALY

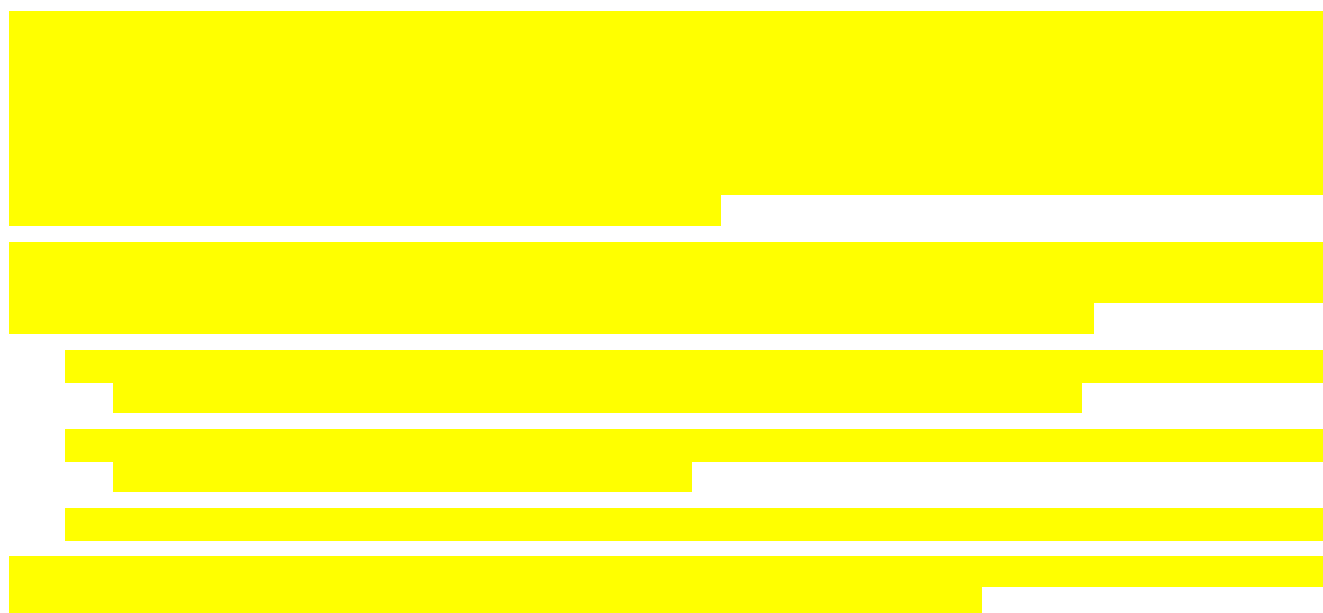


Tabela 33. Założenia i wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Testowany parametr / założenie		Wartość parametru	Perspektywa NFZ bez RSS / z RSS		Perspektywa wspólna# bez RSS / z RSS	
			ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
Wynik analizy podstawowej				1		1
1a	Dyskontowanie	koszty: 0,0% efekty: 0,0%				
1b		koszty: 5% efekty: 5%				
2a	Źródło danych RCT (częstość zaostrzeń, redukcja OCS, użyteczności, charakterystyki pacjentów)	dane z badań SIROCCO/CALIMA				
2b		dane z badania ANDHI				
3a	Odsetek odpowiedzi w trakcie oceny w 8 tyg.					
3b						
4a	Roczne tempo przerwania leczenia					
4b						
5	Użyteczność w stanie „Codzienne objawy choroby”					
6	Horyzont czasowy	20 lat				
7a						
7b						

# wyniki wygenerowane z modelu ekonomicznego wnioskodawcy

\* W związku z drobnymi rozbieżnościami między modelem elektronicznym a AE wnioskodawcy, w powyższej tabeli zaprezentowano wyniki pochodzące z modelu elektronicznego wnioskodawcy.



### Probabilistyczna analiza wrażliwości



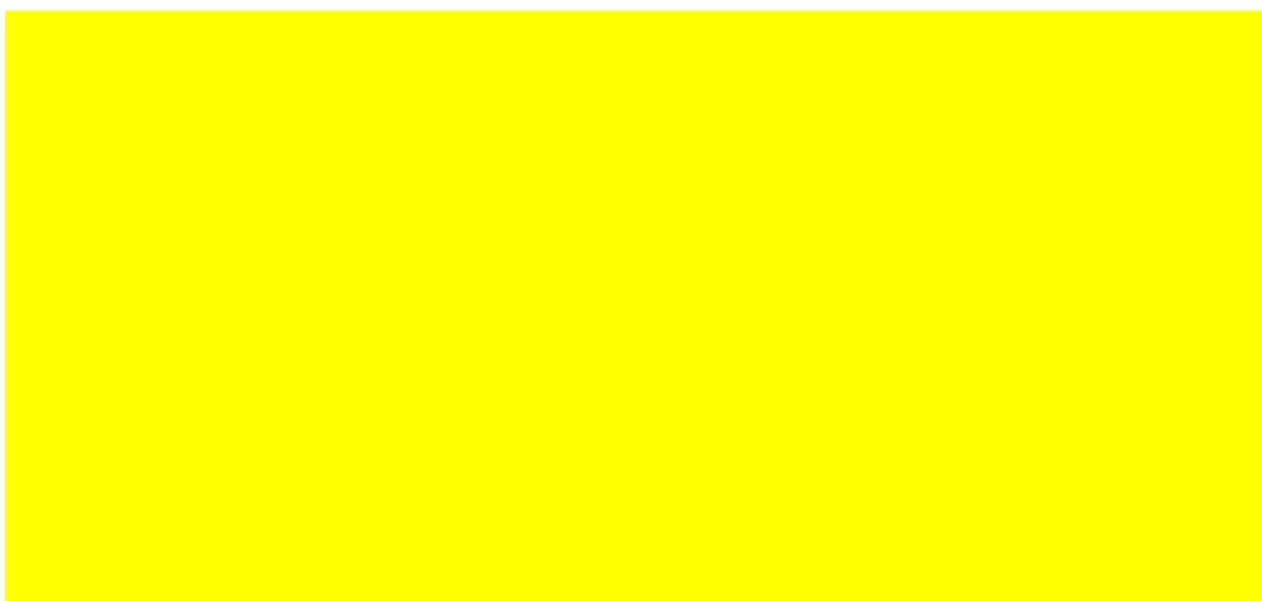
**Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, perspektywa NFZ, wariant bez RSS**



**Rysunek 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, perspektywa NFZ, wariant z RSS**



**Rysunek 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, perspektywa wspólna, wariant bez RSS**



**Rysunek 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, perspektywa wspólna, wariant z RSS**

Wyniki analizy dodatkowej: BEN vs omalizumab

Dla porównania benralizumabu z omalizumabem przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne dawkowanie i liczę podań omalizumabu, alternatywne

oraz odsetek pacjentów przerywających leczenie biologiczne po 1 roku terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe oraz wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy.

Tabela 34. Założenia i wyniki dodatkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy – porównanie BEN vs omalizumab

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ bez RSS / z RSS		Perspektywa wspólna bez RSS / z RSS	
		Koszty całkowite inkrementalne [PLN]	% zmiana względem analizy podstawowej	Koszty całkowite inkrementalne [PLN]	% zmiana względem analizy podstawowej
Wynik analizy podstawowej			1		-
Dawka omalizumabu	min.	438,9 mg			
	max	524,48 mg			
Liczba podań omalizumabu	min.	1			
	max	2			
Proporcja liczby pacjentów leczonych BEN we wskazaniu obecnie objętym refundacją (≥350 komórek/μl) vs wnioskowane wskazanie ( )	min.	2,9			
	max	4,9			
Odsetek pacjentów przerywających leczenie biologiczne po 1 roku	max	4,8%			

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił porównanie wnioskowanej technologii z leczeniem standardowym (SoC). Ponadto, w ramach analizy dodatkowej, w odniesieniu do części wnioskowanej populacji (pacjenci z ciężką, oporną na leczenie astmą oskrzelową, u których występują cechy zarówno astmy alergicznej IgE-zależnej jak i eozynofilowej) przeprowadzono porównanie BEN z omalizumabem. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W ramach analizy głównej przeprowadzono analizę kosztów użyteczności, natomiast w ramach analizy dodatkowej, dla porównania BEN z omalizumabem, zastosowano analizę minimalizacji kosztów.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych oraz ustawą o refundacji. W ramach AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ, natomiast model elektroniczny wnioskodawcy umożliwił wygenerowanie wyników również z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dla porównania BEZ z SoC odnaleziono bezpośrednie badania RCT, natomiast dla porównania BEN vs omalizumab (analiza dodatkowa) przeprowadzono porównanie pośrednie.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W AE wnioskodawcy przyjęto horyzont dożywotni czasowy (46 lat). Natomiast w dodatkowej analizie, w ramach której wykonano CMA dla porównania BEN vs omalizumab przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Jest to podejście zasadne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie/niezgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?		-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę na podstawie rozdz. 9. AE wnioskodawcy):

- „Różnica w długości leczenia pomiędzy programem lekowym a modelem ekonomicznym

W ramach modelowania długości czasu trwania terapii benralizumabem przyjęto, że będzie ona trwała aż do dyskontynuacji z powodów występowania zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności lub decyzji pacjenta. Zakończenie leczenia w modelu ekonomicznym możliwe było na jeden z dwóch sposobów:

- o W przypadku braku skuteczności benralizumabu – w ósmym tygodniu modelu odbywa się ocena odpowiedzi na leczenie, pacjenci u których nie stwierdzi się wystarczającej poprawy przerywają leczenie i przechodzą do ramienia SoC (...);
- o Z innych powodów – w każdym cyklu modelu uwzględniono prawdopodobieństwo przerwania leczenia benralizumabem, na podstawie danych z badania klinicznego ZONDA. [REDACTED]

Zapisy programu lekowego zakładają jednak zawieszenie leczenia benralizumabem po upływie 24 miesięcy i możliwość powrotu na leczenie, w przypadku wystąpienia u pacjenta istotnego pogorszenia się stanu zdrowia w okresie do 12 miesięcy od zawieszenia. Uwzględnienie tych zapisów w modelu nie jest jednak możliwe, przez brak danych dotyczących skuteczności klinicznej takiego postępowania, a także odsetków pacjentów, którzy powracają na leczenie z powodu pogorszenia się stanu zdrowotnego.

W konsekwencji wykorzystany model ekonomiczny jest w tym zakresie niezgodny z proponowanym programem lekowym, co stanowi znaczące ograniczenie analizy ekonomicznej.”

- „Liczebność analizowanej podgrupy w badaniach klinicznych

Ocenę efektywności klinicznej benralizumabu oraz standardowej terapii (ICS+LABA+OCS) dokonano na podstawie danych z badań klinicznych SIROCCO, CALIMA, ANDHI oraz ZONDA z podgrupy zgodnej z rozważaną (...), które zostały dostarczone przez Wnioskodawcę na potrzeby adaptacji modelu globalnego.

Z jednej strony pozwoliło to na precyzyjne określenie skuteczności porównywanych interwencji w leczeniu ciężkiej astmy w populacji dokładnie zgodnej z rozważaną, co znacząco zwiększa wiarygodność analizy w zakresie wyznaczonych efektów zdrowotnych, jednakże ma również negatywne przełożenie na liczebność próby pacjentów z badań RCT. Jak przedstawiono szczegółowo w momencie omawiania parametrów klinicznych modelu (...), dla niektórych parametrów, dla których było to możliwe, dokonano połączenia wartości z kilku badań, starając się tym samym zmniejszyć niepewność wyznaczenia danej wartości. Dla części parametrów, jak np. roczne ryzyko przerwania leczenia benralizumabem czy odsetek pacjentów przerywających leczenie OCS po ocenie w 28 tygodniu nie było to możliwe, gdyż dostępne były dane jedynie z jednego badania RCT.

Niska liczebność analizowanej podgrupy w badaniach RCT przekłada się na istotną niepewność w zakresie precyzji wyznaczenie wykorzystanych w analizie wartości, co w oczywisty sposób należy traktować jako pewne ograniczenie dla interpretacji wyników.”

- „Brak utrzymywania się efektów benralizumabu po zakończeniu terapii

W modelu przyjęto konserwatywne założenie, że natychmiast po przerwaniu leczenia benralizumabem, pacjenci przechodzą do ramienia standardowej terapii i naliczane są u nich koszty, efekty zdrowotne oraz wartości użyteczności z tego ramienia. W rzeczywistości korzystny efekt benralizumabu będzie z dużym prawdopodobieństwem, przynajmniej u części pacjentów, utrzymywać się przez pewien okres po zakończeniu leczenia, co jest również uwzględnione w zapisach programu lekowego, które dopuszczają możliwość przerwania leczenia po 24 miesiącach i obserwacji stanu pacjenta – w razie braku jego pogorszenia w okresie jednego roku od przerwania, pacjent jest całkowicie wyłączany z programu. Dopuszczenie takiej możliwości w ramach istniejącego programu lekowego oznacza, że w opinii ekspertów klinicznych współpracujących z Ministerstwem Zdrowia w trakcie jego projektowania, efekt benralizumabu może utrzymywać się po zakończeniu terapii.

Przyjęte w analizie założenie o całkowitej utracie korzyści klinicznej w momencie przerwania należy zatem traktować jako skrajnie konserwatywne, gdyż uwzględnienie tego aspektu w analizie prowadziło do otrzymania dodatkowych efektów zdrowotnych w ramieniu benralizumabu, bez generowania dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na wyniki analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji dla porównania BEN vs SoC wykonano prawidłowy typ analizy (wyboru dokonano na podstawie wyników uzyskanych z bezpośrednich badań klinicznych dla ocenianej interwencji).

Dla porównania BEN vs omalizumab w ramach przeprowadzonego w AKL porównania pośredniego, według wnioskodawcy, nie wykazano jednoznacznej wyższości którejkolwiek z porównywanych interwencji. Mając na uwadze ograniczenia porównania pośredniego, przede wszystkim niezgodność populacji w porównywanych badaniach pomiędzy ramionami benralizumabu (pacjenci z podgrupy zgodnej z populacją wnioskowaną) z omalizumabem (populacja z ciężką astmą alergiczną), wnioskodawca zastosował analizę minimalizacji kosztów. Zdaniem analityków Agencji jest to podejście prawidłowe.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W sposób szczegółowy omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku

braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu.

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości zawieszenia leczenia BEN po upływie 24 miesięcy i możliwość powrotu do leczenia w przypadku wystąpienia u pacjenta istotnego pogorszenia się stanu zdrowia w okresie do 12 miesięcy od zawieszenia terapii, co jest rozbieżne z zapisami wnioskowanego programu lekowego i stanowi ograniczenie AE wnioskodawcy.

W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń. Model zastosowany w AE wnioskodawcy w większości skonstruowany prawidłowo. Jednakże nie pozwalał na automatyczne wygenerowanie wyników analizy wrażliwości dla testowanych w ramach AE wnioskodawcy wariantów dla porównania BEN vs SoC. W celu weryfikacji wyników analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wygenerowanie wyników z perspektywy wspólnej konieczne było zmienianie każdej testowanej wartości osobno.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku. Po dacie złożenia wniosku nastąpiła zmiana obwieszczenia MZ (obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2021 r.), jednakże ceny refundowanych preparatów BEN, omalizumabu oraz prednizonu i prednizolonu nie uległy zmianie, w związku z czym nie było konieczności przeprowadzania obliczeń własnych Agencji.

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję, we wnioskowanym wskazaniu zaostrzenia choroby / redukcja zaostrzeń choroby stanowi istotny klinicznie punkt końcowy. W AE wnioskodawca wskazał, iż dane dotyczące częstości występowania zaostrzeń choroby oszacowano na podstawie średniej ważonej z badań SIROCCO, CALIMA i ANDHI, uwzględnionych w AKL wnioskodawcy, nie testowano natomiast żadnych alternatywnych częstości występowania zaostrzeń choroby. Ponadto, nie testowano alternatywnego prawdopodobieństwa zgonu w przypadku wystąpienia epizodu zaostrzenia choroby. Może to wpływać na wiarygodność AE wnioskodawcy.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz konwergencji. Ze względu na fakt, iż w wynikach modelu nie zidentyfikowano punktów końcowych, które mogłyby posłużyć do porównania długookresowych wyników modelu z dostępnymi informacjami z badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, „w konsekwencji odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej”.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania:

- testowano wyniki przy użyciu zerowych skrajnych wartości,
- testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych,
- analizowano kod programu – poprawność formuł obliczeniowych wprowadzonych w modelu elektronicznym wnioskodawcy.

W AE wnioskodawcy nie wskazano, czy w wyniku ww. czynności zidentyfikowano ewentualne błędy związane z wprowadzeniem danych oraz strukturą modelu. Natomiast wskazano, iż dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej była przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości. Stwierdzono, że „w każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony”.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 3 analizy ekonomiczne (Andersson 2020, CADTH 2018, SMC 2019), które spełniały kryteria włączenia<sup>21</sup>. W 2 z nich (Andersson 2020, CADTH 2018) przeprowadzono porównanie BEN z SoC, z wykorzystaniem techniki analitycznej CUA, natomiast trzecia z odnalezionych analiz (SMC 2019) dotyczyła porównania BEN z mepolizumabem i była przeprowadzona w formie CMA. **Komentarz analityka Agencji:** w niniejszej AWA mepolizumab nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii.

We wszystkich odnalezionych analizach wykorzystano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania ZONDA, przeprowadzonego w populacji pacjentów [redacted], z liczbą eozynofili na poziomie  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  ([redacted]). Nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych dla populacji pacjentów [redacted]. W analizach Andersson 2020 i CADTH 2018 zastosowano model Markowa. „W zakresie efektów zdrowotnych, wyniki tych analiz są istotnie wyższe od wyników przeprowadzonej analizy – w analizie Andersson 2020 terapia benralizumabem wiązała się z osiągnięciem 14,42 QALY, zaś standardowa terapia z osiągnięciem 13,09 QALY (inkrementalny wynik w wysokości 1,33 QALY). W analizie CADTH 2018 podano natomiast jedynie wynik inkrementalny, który wyniósł 1,348 QALY na korzyść benralizumabu. Różnica w wynikach pomiędzy odnalezionymi analizami a przeprowadzoną analizą może być częściowo uzasadniona różnymi stopami dyskontowymi – w niniejszej analizie wykorzystano stopę równą 3,5% rocznie, zaś w odnalezionych analizach wykorzystywane były stopy równe odpowiednio 3% oraz 1,5%, a także wysokim rocznym ryzykiem przerwania przyjętym w przeprowadzonej analizie, równym 16,7% rocznie.”

„Porównanie wyznaczonych w nich kosztów leczenia jest znacząco utrudnione, ze względu na różnice w rozważanych w nich systemach opieki zdrowotnej (szwedzkim i kanadyjskim) oraz polskim.”

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z wątpliwościami analityków Agencji odnośnie zaimplementowania warunków RSS w modelu (patrz rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA), zdecydowano się przedstawić obliczenia własne. W ramach obliczeń własnych

[redacted] Pozostałe założenia i przyjęte parametry w modelu ekonomicznym wnioskodawcy pozostawiono niezmiennione.

Tabela 36. Obliczenia własne analityków Agencji, porównanie BEN vs SoC dla wariantu z RSS

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS		Perspektywa wspólna z RSS	
	BEN	SoC	BEN	SoC
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

<sup>21</sup> W kryteriach wykluczenia do przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu analiz ekonomicznych wskazano populację chorych na ciężką astmę eozynofilową nieobejmującą lub obejmującą „w małym stopniu chorych [redacted]” – jednakże w AE wnioskodawcy nie wskazano jaki odsetek tych chorych został uznany za „większość chorych”.



Parametr	Perspektywa NFZ z RSS		Perspektywa wspólna z RSS	
	BEN	SoC	BEN	SoC
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Powyższe obliczenia wykazały, że uwzględnienie nowego RSS wyłącznie w populacji wnioskowanej (tj. [redacted]), w wariancie z RSS, niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej)

#### Wyniki analizy dodatkowej: BEN vs omalizumab

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań własnych Agencji dotyczące porównania benralizumabu z omalizumabem.

**Tabela 37. Obliczenia własne analityków Agencji, porównanie BEN vs omalizumab dla wariantu z RSS**

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS		Perspektywa wspólna z RSS	
	BEN	Omalizumab	BEN	Omalizumab
Koszt leków [zł]	[redacted]	127 276	[redacted]	127 276
Koszt leków inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite [zł]	[redacted]	146 241	[redacted]	146 713
Koszty całkowite inkrementalne* [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Powyższe obliczenia wykazały, że uwzględnienie nowego RSS wyłącznie w populacji wnioskowanej (tj. [redacted]), w wariancie z RSS,

## 5.4. Komentarz Agencji

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Produkt leczniczy Fasentra był przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. we wskazaniu wynikającym z zapisów programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. Jednakże ze względu na różnice między analizami dotyczącymi niniejszego wniosku refundacyjnego a analizami dotyczącymi ww. wniosku refundacyjnego z 2018 r. (inny komparator (mepolizumab) oraz brak badań bezpośrednich i w związku z tym, zastosowanie innej techniki analitycznej: CMA) nie było możliwości porównania wyników AE pomiędzy tymi analizami.

Wnioskowanie w odnalezionych analizach ekonomicznych (Andersson 2020, CADTH 2018) jest zbieżne z wnioskowaniem z AE wnioskodawcy, tj. terapia benralizumabem była droższa, ale wiązała się z przyrostem QALY względem leczenia SoC.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była „prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fasenna (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted] w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)””.

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Jako uzasadnienie dla nie przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej wskazano iż: „Wydatki ponoszone przez pacjentów obejmują przede wszystkim dopłatę do leków refundowanych (glikokortykosteroidy doustne i wziewne oraz inne leki kontrolujące przebieg choroby). W związku z tym, że koszty świadczeniobiorców są znikome w stosunku do kosztów terapii biologicznych oraz są stosowane w każdej ze strategii opcjonalnych. (...)”

W AWB wnioskodawcy uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 1 listopada 2021 r. do 31 października 2023 r.

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Fasenna nie jest finansowany ze środków publicznych u wnioskowanej populacji chorych i są oni leczeni za pomocą:

- omalizumabu (części pacjentów spełniających jednocześnie kryteria ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej) oraz
- standardowego leczenia objawów astmy (SoC) bez zastosowania terapii biologicznych.

Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której Fasenna jest objęta finansowaniem dla wnioskowanej populacji w ramach [redacted] i przejmuje część udziałów w rynku aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnych.

„Prognozowany odsetek i liczbę pacjentów z populacji docelowej, którzy otrzymają leczenie benralizumabem w kolejnych latach, oszacowano w oparciu o historyczne dane dotyczące tempa włączania pacjentów do programu lekowego dla mepolizumabu i benralizumabu we wskazaniu ciężkiej astmy eozynofilowej  $\geq 350$  komórek/ $\mu$ l we krwi (...)”

AWB wnioskodawcy uwzględnia analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości (opisanych w rozdz. 6.1.2. i 6.3.2. niniejszej AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową stanowili [redacted].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W BIA wnioskodawcy oszacowano również, jaki odsetek chorych kwalifikujących się do terapii benralizumabem mógłby jednocześnie kwalifikować się do terapii omalizumabem. W tym celu uwzględniono dane z badania DREAM (Pavord 2012). „Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia benralizumabem, który również kwalifikowałby się do leczenia omalizumabem, wynosi 44,73%”. Na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ – Leki” dotyczących liczby pacjentów którzy stosowali omalizumab w latach 2018 i 2019 oraz oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych, całkowitej liczebności chorych z ciężką astmą alergiczną, oszacowano aktualny udział omalizumabu w populacji potencjalnie kwalifikującej się do jego zastosowania na 2,5%. „Podsumowując, udział omalizumabu w rozważanym stanie zdrowotnym przyjęto na poziomie 2,5% w podgrupie spełniającej jednocześnie kryteria kwalifikacji do benralizumabu i omalizumabu (44,7% populacji docelowej) oraz 0% w pozostałej części populacji, co daje ogółem 1,1% udział w łącznej populacji docelowej.”

„Rozkład liczby leczonych ze względu na technologię zastępowaną przez benralizumab wyznaczono przy założeniu, że Fasenra przejmie docelowo połowę udziałów omalizumabu w populacji docelowej (w tempie 25% w pierwszym i 50% w drugim doku); w pozostałych przypadkach benralizumab zastępuje SoC.”

„W niniejszej analizie przyjęto, że benralizumab we wnioskowanym wskazaniu ([REDACTED]) osiągnie udział 3,3% w pierwszym i 4,7% w drugim roku, tj. na poziomie penetracji rynku przez mepolizumab i benralizumab w pierwszych dwóch latach po dołączeniu benralizumabu do programu B.44 (...).”

W analizie wnioskodawcy uwzględniono roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia w programie lekowym, oszacowane na podstawie informacji z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej, publikowane na stronach NFZ, raportujące liczby pacjentów leczonych w programie lekowym „Leczenie ciężkiej astmy alergiczej IgE zależnej omalizumabem”. Wynosi on 4,8% / rok. „W modelu założono, że po zakończeniu leczenia chorzy mają naliczane koszty strategii leczenia standardowego (SoC)”.

W wariancie minimalnym i maksymalnym uwzględniono alternatywne wartości parametrów dotyczących:

- odsetka chorych z ciężką astmą oskrzelową:
  - podstawowy – 3,7% (Hekking 2015)
  - minimalny – 3% (dolna granica 95%CI z badania Hekking 2015);
  - maksymalny – 4,1% (górną granicę 95%CI z badania Hekking 2015);
- [REDACTED]:
  - podstawowy – [REDACTED]
  - minimalny – [REDACTED]
  - maksymalny – [REDACTED]

## Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej:

- w programie lekowym:
  - leków;
  - podania leków;
  - diagnostyki i monitorowania;

- w ramach leczenia standardowego (SoC);
- leczenia zaostrzeń astmy.

„Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 21/12/2020) [Komentarz analityka Agencji: obwieszczenie aktualne na dzień złożenia wniosku. W aktualnie obowiązującym obwieszczeniu (MZ ) ceny uwzględnionych leków nie uległy zmianie].

W ramach analizy kosztów wykorzystano również udostępnione przez Wnioskodawcę opracowanie danych NFZ dotyczącego oceny zużycia zasobów medycznych i kosztów leczenia pacjentów z ciężką astmą oskrzelową w Polsce (HTA Consulting 2020). Na jego podstawie oszacowano koszty lekowe SoC (połączenie ICS-LABA), monitorowania astmy w trakcie leczenia SoC, a także średni koszt innych świadczeń zdrowotnych związanych z astmą, takich jak np. rehabilitacja pacjenta.”

”

”

”

”

W modelu elektronicznym wnioskodawcy założono stopniowe (liniowe) włączenie pacjentów w ciągu każdego roku analizy – w każdym cyklu przyjętym w analizie wpływu na budżet (tj. w każdym miesiącu) włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	bez RSS (PLN)		z RSS (PLN)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	bez RSS (PLN)		z RSS (PLN)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty benralizumabu				
Koszty omalizumabu				
Koszt leków SoC				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty benralizumabu				
Koszty omalizumabu				
Koszt leków SoC				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty benralizumabu				
Koszty omalizumabu				
Koszt leków SoC				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika. Wydatki te wyniosą

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania zostały przeprowadzone na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych, klinicznych oraz sprzedażowych. Jeżeli było to możliwe uwzględniono dane odnoszące się do polskiej populacji.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy. Jako uzasadnienie wnioskodawca wskazał: „Ze względu na dynamikę zmian sytuacji na rynku farmakoterapii, w szczególności możliwe objęcie refundacją w najbliższych latach również drugiego leku objętego programem leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej – mepolizumabu, przeprowadzenie analizy w dłuższym okresie wiązałoby się jednak z niską wiarygodnością wyników”.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania przeprowadzono na podstawie historycznych danych dotyczących zmian na polskim rynku leków, które zaszły po rozpoczęciu refundacji terapii biologicznych w leczeniu pacjentów z ciężką postacią astmy (pacjenci z liczbą eozynofili we krwi na poziomie $\geq 350$ komórek/ $\mu$ l).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założenia wnioskodawcy są spójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży w zakresie scenariusza podstawowego, minimalnego i maksymalnego analizy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych oraz wrażliwości.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „Oszacowanie wielkości populacji docelowej dorosłych [redacted] przeprowadzono przede wszystkim w oparciu o polskie dane epidemiologiczne. (...) Konieczność uwzględnienia wielu pochodzących z różnych źródeł parametrów epidemiologicznych może prowadzić do niepewności uzyskanych wyników, dlatego w ramach analizy wariantów skrajnych testowano minimalne i maksymalne oszacowanie liczebności populacji docelowej.”
- „Ze względu na ograniczoną dostępność danych klinicznych odnoszących się do rzeczywistej praktyki klinicznej dla terapii benralizumabem, niektóre parametry w analizie wpływu na budżet (tempo włączenie do programu lekowego, odsetek dyskontynuacji terapii po pierwszym roku) przyjęto na podstawie historycznych danych dotyczących refundacji leków biologicznych w programie leczenia ciężkiej astmy – mepolizumabu i omalizumabu (zużycie zasobów, dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej).”

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analicyści Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

#### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił wyniki oszacowań scenariuszy skrajnych oraz przetestował wybrane założenia i parametry uwzględnione w podstawowe wersji AWB.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Parametry [źródło]		Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS) [mln PLN]	
		I rok	II rok
Wariant podstawowy			
<b>Scenariusz minimalny AWB</b> odsetek chorych z ciężką astmą oskrzelową - dolna granica 95% CI z badania Hekking 2015			
<b>Scenariusz maksymalny AWB</b> odsetek chorych z ciężką astmą oskrzelową - górna granica 95% CI z badania Hekking 2015			
Podwyższenie ceny leku Fasentra + 5%	założenie własne		
Obniżenie ceny leku Fasentra - 5%	założenie własne		
Minimalne udziały rynkowe leku Fasentra:			
Maksymalne udziały rynkowe leku Fasentra:			
Zastępowanie przez benralizumab wyłącznie leczenia standardowego	założenie własne		
Minimalna dawka omalizumabu: 438,90 mg / 4 tyg	Kupryś-Lipińska 2016		
Maksymalna dawka omalizumabu: 524,48 mg / 4 tyg	Jahnz-Różyk 2014		

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z wątpliwościami analityków Agencji odnośnie zaimplementowania warunków RSS w modelach AE i AWB wnioskodawcy (patrz rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA), zdecydowano się przedstawić obliczenia własne. W ramach obliczeń własnych

Pozostałe założenia i przyjęte parametry w modelu AWB wnioskodawcy pozostawiono niezmienione.



Tabela 42. Obliczenia własne analityków Agencji, analiza wpływu na budżet dla wariantu z RSS

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS (PLN)	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Koszty benralizumabu		
Koszty omalizumabu	█	█
Koszt leków SoC	█	█
Koszty pozostałe	█	█
Koszty sumaryczne	█	█
<b>Scenariusz nowy</b>		
Koszty benralizumabu	█	█
Koszty omalizumabu	█	█
Koszt leków SoC	█	█
Koszty pozostałe	█	█
Koszty sumaryczne	█	█
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Koszty benralizumabu	█	█
Koszty omalizumabu	█	█
Koszt leków SoC		
Koszty pozostałe	█	█
Koszty sumaryczne	█	█

Powyższe obliczenia wykazały, że uwzględnienie nowego RSS wyłącznie w populacji wnioskowanej (tj. [REDACTED])

[REDACTED] w wariantcie z RSS powoduje [REDACTED]

## 6.4. Komentarz Agencji

[REDACTED]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDACTED].

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fasenra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

„Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)”.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją leku Fasenra (w wariantcie z RSS), prognozowany wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniesie kolejno w okresie pierwszych dwóch lat po wprowadzonym rozszerzeniu populacji programu dla benralizumabu. Zastosowanie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę w ramach analizy racjonalizacyjnej pozwoli na wygenerowanie oszczędności płatnika publicznego rocznie. Uwolnione środki publiczne przewyższają oszacowane w analizie wpływu na budżet, dodatkowe wydatki płatnika publicznego kolejno

Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziale 3. oraz 4. analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 43. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z opinią ekspertek klinicznych

Zapisy programu	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii
[REDACTED]	„W mojej ocenie proponowane zmiany są zasadne, ale powinny dotyczyć wyłącznie programu lekowego już funkcjonującego o 2012 roku. Zasadna jest zmiana zapisu, [REDACTED]”
Zapisy programu	prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowa w dziedzinie chorób płuc
<u>Kryteria kwalifikacji</u>	„Populacja dobrze zdefiniowana w oparciu o wynik badania [REDACTED]. Pozostałe kryteria jak w dotychczasowym programie lekowym.”
<u>Badania przy kwalifikacji do leczenia</u>	„Dobór badań przy kwalifikacji do leczenia odpowiedni (jak w dotychczasowym programie)”
<u>Monitorowanie leczenia</u>	„Daty wizyt monitorujących oraz zakres badań – bez zastrzeżeń (jak w dotychczasowym programie)”
<u>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia</u>	„Zakres proponowanych badań oraz ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu, analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej, analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej- jak najbardziej odzwierciedlają właściwe monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia (jak w dotychczasowym programie)”
<u>Czas leczenia w programie</u>	„Czas leczenia w programie powinien określać lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki benralizumabu leczenie powinno być zawieszane w sytuacji, jeśli lekarz podejmie taką decyzję.”
<u>Kryteria wyłączenia</u>	„Zdefiniowane prawidłowo (jak w dotychczasowym programie)”
<u>Inne uwagi</u>	„Wnioskowane zmiany w programie lekowym leczenia ciężkiej astmy odpowiadają na potrzebę objęcia leczeniem szczególnej grupy chorych, [REDACTED] [REDACTED] W powyższej sytuacji, pomimo eozynofilowego podłoża choroby i potencjalnej możliwości uzyskania korzystnej odpowiedzi na leczenie biologiczne anty-IL5/IL5R, pacjenci są narażeni na ryzyko braku możliwości zakwalifikowania do programu lekowego, a co z tym związane, [REDACTED] [REDACTED] programu lekowego o tę niewieką, ale znajdującą się w trudnej sytuacji grupę chorych, przełoży się na poprawę ich wyników leczenia, profilu bezpieczeństwa terapii oraz w konsekwencji, na zmniejszenie kosztów pośrednich i bezpośrednich leczenia.”

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Fasenra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej postaci, niekontrolowanej astmy oskrzelowej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – Scottish Medicines Consortium (SMC), <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – Haute Autorite de Sante (HAS), <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – Zorginstituut Nederland (ZN), <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), <http://www.pharmac.health.nz/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 8.03.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *benralizumab*, *Fasenra*, *guidelines* oraz *asthma*. Ograniczono włączenie rekomendacji tylko do tych, które zostały opublikowane w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne oraz cztery rekomendacje niejednoznaczne lub neutralne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Fasenra (benralizumab)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2020 (Irlandia)	Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej benralizumabem	Rekomendacja: niejednoznaczna Produkt leczniczy Fasenra (benralizumab) został poddany pełnej ocenie farmakoekonomicznej we wskazaniu do stosowania jako terapia podtrzymująca <i>add-on</i> u dorosłych pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej niekontrolowanej pomimo wysokich dawek wziewnych gl kokortykosteroidów i długo działających beta-agonistów. Komitet HSE (ang. Health Services Executive) zatwierdził finansowanie po negocjacji kosztów leczenia (NCPE 2019). Ponadto dla benralizumabu wnioskowano o refundację w ramach finansowania zaawansowanych technologii lekowych. Eksperti NCPE nie rekomendują przeprowadzenia analizy w przedstawionej cenie.
PBAC 2020 oraz 2018 (Australia)	Leczenie niekontrolowanej, ciężkiej postaci astmy eozynofilowej	<b>Rekomenduje</b> się finansowanie benralizumabu w leczeniu pacjentów powyżej 12 rż z niekontrolowaną, ciężką postacią astmy eozynofilowej z eozynofilią $\geq 300$ kom./ $\mu$ l we krwi obwodowej.
NICE 2019 (Wielka Brytania)	Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej benralizumabem	Produkt leczniczy Fasenra (benralizumab) uzyskał <b>pozytywną opinię</b> w sprawie słuszności objęcia refundacją we wskazaniu do leczenia w ramach podtrzymującej terapii <i>add-on</i> u pacjentów dorosłych z ciężką astmą eozynofilową niekontrolowaną pomimo leczenia wysokimi dawkami wziewnych GKS i LABA. Benralizumab, jako terapia uzupełniająca ( <i>add-on</i> ), jest zalecany w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej, niewystarczająco kontrolowanej u dorosłych pomimo leczenia podtrzymującego dużymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów i długo działającymi beta-agonistami, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent wyrazi zgodę na zoptymalizowany standardowy plan leczenia i będzie postępował zgodnie z nim;</li> <li>• liczba eozynofili we krwi wyniesie <b>300 komórek na mikrolitr lub więcej</b>, a pacjent przeszedł 4 lub więcej zaostrzeń wymagających podania ogólnoustrojowych gl kokortykosteroidów w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub przyjmował w sposób ciągły doustne glikokortykosteroidy w dawce co najmniej odpowiadającej 5 mg prednizolonu na dobę w ciągu minionych 6 miesięcy (wówczas pacjent kwalifikuje się także do leczenia mepolizumabem);</li> <li>• liczba eozynofili we krwi wyniesie 400 komórek na mikrolitr lub więcej, przy czym pacjent przeszedł 3 lub więcej zaostrzeń wymagających podania</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów w ciągu ostatnich 12 miesięcy (wówczas pacjent kwalifikuje się także do leczenia reslizumabem). Jeśli w równym stopniu odpowiednie są benralizumab, mepolizumab lub reslizumab, leczenie należy rozpocząć od najtańszej opcji.
SMC 2019 (Szkocja)	Leczenie ciężkiej astmy benralizumabem	Produkt leczniczy Fasenna (benralizumab) uzyskał <b>pozytywną</b> rekomendację odnośnie finansowania we wskazaniu jako terapia <i>add-on</i> u dorosłych pacjentów z ciężką postacią astmy niekontrolowaną pomimo podawania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych oraz długo działających beta-agonistów. Kryteria włączenia do leczenia: pacjenci z poziomem eozynofilii we krwi $\geq 150$ <b>komórek/mikrolitr</b> lub $\geq 4$ wcześniejsze zaostrzenia astmy wymagające podania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub leczenie w sposób ciągły doustnymi glikokortykosteroidami w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Zalecana dawka benralizumabu to 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych 3 dawek, a następnie co 8 tygodni.
CADTH 2019 (Kanada)	Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej	Rekomendacja: pozytywna <u>warunkowa</u> CADTH <b>zaleca</b> refundację benralizumabu jako dodatkowego (add-on) leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, jeśli spełnione są następujące warunki: <ul style="list-style-type: none"> <li>• udokumentowane rozpoznanie astmy;</li> <li>• choroba niedostatecznie kontrolowana dużymi dawkami wziewnych kortykosteroidów, definiowanych jako dzienna dawka większa lub równa 500 µg flutykazonu propionianu lub jego odpowiednika oraz co najmniej jeden dodatkowy lek (np. długodziałający beta-agonista);</li> <li>• występowanie jednego z następujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ liczba eozynofili we krwi <math>\geq 300</math> <b>komórek/µl</b> w ciągu ostatnich 12 miesięcy oraz dwa lub więcej klinicznie znaczące zaostrzenia astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>○ liczba eozynofili we krwi <math>\geq 150</math> <b>komórek/µl</b> oraz leczenie podtrzymujące doustnymi kortykosteroidami (OCS).</li> </ul> </li> </ul> Benralizumabu nie należy stosować w połączeniu z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu astmy. Koszt benralizumabu nie powinien przekraczać kosztu leczenia innymi inhibitorami interleukiny-5.
IQWiG 2018 (Niemcy)	Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej benralizumabem	Rekomendacja: niejednoznaczna Benralizumab stanowi dodatkowe leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną pomimo podawania dużych dawek wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających beta-agonistów. Produkt leczniczy jest finansowany w Niemczech w analizowanym wskazaniu. Niemniej jednak w przytoczonej rekomendacji zapisano, iż podmiot odpowiedzialny nie przedstawił odpowiednich danych, aby skutecznie ocenić dodatkową korzyść ze stosowania benralizumabu w porównaniu z komparatorem, jako dodatkowe ( <i>add-on</i> ) leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, nie odpowiednio kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających beta-agonistów. W związku z powyższym nie udowodniono dodatkowej korzyści klinicznej ze stosowania benralizumabu w porównaniu do komparatora w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwość zastosowania benralizumabu w populacji chorych z ciężką astmą eozynofilową, u których liczba eozynofili we krwi obwodowej jest większa lub równa 300 komórek/µl (Australia, Wielka Brytania, Kanada), oraz u których zaobserwowano cztery (Wielka Brytania) lub dwa (Kanada) i/lub więcej zaostrzenia wymagające podania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów.

Odnaleziono także rekomendacje nowozelandzkie PTAC 2020, w których zaznaczono, że produkt leczniczy Fasenna (benralizumab) jest obecnie w trakcie oceny we wskazaniu do leczenia ciężkiej postaci astmy eozynofilowej. Z kolei w przypadku odnalezionych wytycznych walijskich AWMSG 2017 podano, iż produkt leczniczy Fasenna (benralizumab) spełnił kryteria wyłączenia z oceny przez AWMSG z uwagi na analizę NICE.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

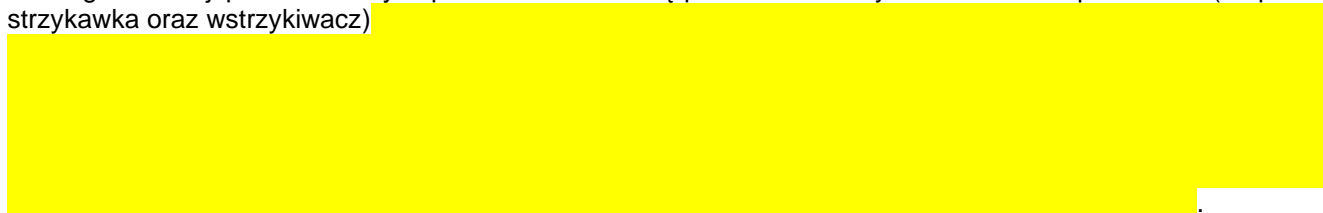
Państwo	Ampułka – strzykawka, kod EAN: 05000456031516			Wstrzykiwacz, kod EAN: 05000456059213		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Państwo	Ampułka – strzykawka, kod EAN: 05000456031516			Wstrzykiwacz, kod EAN: 05000456059213		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2018 rok, <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; data dostępu: 05.03.2021 r.)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Fasentra w obu postaciach (ampułka-strzykawka oraz wstrzykiwacz)





## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.01.2021 r., znak PLR.4500.1307.2020.12.MN oraz PLR.4500.1308.2020.12.MN (data wpływu do AOTMiT 28.01.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz 1 ml, kod GTIN: 05000456059213;
- Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp. strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05000456031516.

Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)”.

### Problem zdrowotny

#### ICD-10 J82 – eozynofilia płucna niesklasyfikowana gdzie indziej

Astma eozynofilowa (ang. eosinophilic asthma) jest definiowana jako rodzaj (podfenotyp) astmy oskrzelowej cechujący się podwyższoną liczbą eozynofili w krwi obwodowej, indukowanej płwocinie lub materiale pobranym w biopsji oskrzeli, pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek glikokortykosteroidów wziewnych. We krwi obwodowej obserwuje się eozynofilię, a u części chorych prawidłowy lub umiarkowanie podniesiony poziom IgE.

Rozpoznanie astmy eozynofilowej jest związane z gorszym rokowaniem w porównaniu do astmy nieeozynofilowej. Wysoki poziom eozynofili w płwocinie lub biopsji oskrzeli jest związany z gorszą kontrolą objawów choroby i cięższym przebiegiem, a także poważniejszymi zaostrzeniami. Wykazano, że wśród chorych z ciężką postacią astmy, pacjenci z fenotypem eozynofilowym prawie 20 razy częściej wymagali intubacji w porównaniu do astmy o podłożu zapalnym innym niż eozynofilowej.

Szczegółowe dane epidemiologiczne dotyczące astmy eozynofilowej także nie są znane. Według danych literaturowych szacuje się, że około 5% dorosłych pacjentów z rozpoznaniem astmy oskrzelowej będzie spełniało kryteria eozynofilowego fenotypu choroby.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako główny komparator dla ocenianej interwencji wybrał leczenie standardowe (SoC), które uwzględnia w pierwszej kolejności skojarzenie wziewnych glikokortykosteroidów (ang. inhaled corticosteroids, ICS) w wysokich dawkach z długodziałającymi  $\beta$ -agonistami (ang. long-acting  $\beta$ -agonists, LABA) oraz doustnymi glikokortykosteroidami (ang. oral corticosteroids, OCS). Jako komparator dodatkowy dla ocenianej interwencji wnioskodawca wskazał lek biologiczny – omalizumab w populacji pacjentów spełniających jednocześnie kryteria astmy alergicznej IgE-zależnej oraz eozynofilowej.

Wybór komparatorów uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów oraz są technologią medyczną refundowaną obecnie w Polsce. Komparatory przyjęte dla AKL, AE i BIA są spójne.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę efektywności klinicznej benralizumabu przeprowadzono w oparciu o bezpośrednie porównanie benralizumabu ze standardową terapią przeciwastmyczną (SoC) na podstawie badań ANDHI, SIROCCO, CALIMA, ZONDA oraz BORA, a także dodatkowych wyników przedstawionych przez wnioskodawcę. Porównanie BEN vs SoC wykazało statystycznie istotne różnice na korzyść BEN pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie następujących punktów końcowych: 1) zaostrzenia astmy (AER) – BEN istotnie statystycznie zmniejszyła roczną częstość zaostrzeń (za wyjątkiem populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do leczenia omalizumabem, cechującą się eozynofilią < 300 komórek/ $\mu$ l); 2) kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ (ang. Asthma Control Questionnaire) – leczenie benralizumabem wiązało się z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza ACQ-6 w porównaniu do terapii kontrolnej w populacji ogólnej BEN, spełniającej kryteria leczenia omalizumabem. W pozostałych przypadkach nie odnotowano różnicy istotnej klinicznie, pomimo iż obserwowano liczbowo większą poprawę wyniku kwestionariusza ACQ-6 (zmniejszenie wyniku) w stosunku do leczenia standardowego.

Analizę efektywności klinicznej benralizumabu przeprowadzono również w oparciu o porównanie pośrednie interwencji ocenianej (benralizumab) z omalizumabem przez wspólną grupę referencyjną, czyli standardowe leczenie przeciwastmatyczne (SoC). Wyniki porównania pośredniego z komparatorem należy traktować z ostrożnością – porównanie nie daje bezpośredniego obrazu stosunku efektu do ryzyka benralizumab względem komparatora.

Porównanie pośrednie BEN Q8W vs OMA wykazało brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie większości analizowanych punktów końcowych, poza: 1) roczną częstością zaostrzeń astmy (wynik istotny statystycznie na korzyść benralizumabu dla populacji [redacted]), 2) ceną jakości życia – wg kwestionariusza AQLQ (wynik istotny statystycznie na korzyść omalizumabu porównywanego z populacją BEN spełniającą kryteria leczenia omalizumabem, z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/ $\mu$ l oraz spełniającą kryteria leczenia omalizumabem ogółem), 3) zmniejszeniem zużycia doustnych kortykosteroidów (wynik istotny statystycznie na korzyść omalizumabu porównywanego z populacją BEN [redacted]).

### Analiza bezpieczeństwa

Nie odnaleziono długoterminowych badań obserwacyjnych, innych prób klinicznych oceniających profil bezpieczeństwa benralizumabu na dużej populacji pacjentów w długim horyzoncie czasowym.

W przeprowadzonym porównaniu bezpieczeństwa benralizumabu ze standardową terapią, po stronie benralizumabu obserwowano istotnie zwiększone ryzyko pojawienia się zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz odnotowano istotnie wyższe ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Analiza statystyczna dla efektów zdrowotnych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa, przeprowadzona na potrzeby porównania pośredniego BEN Q8W vs OMA, nie wykazała żadnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów.

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

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE) było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem produktu leczniczego Fasentra (benralizumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W ramach AE wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, dla porównania benralizumabu (BEN) z leczeniem standardowym (ang. standard of care, SoC). W ramach analizy dodatkowej, dla porównania BEN z omalizumabem, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Model wnioskodawcy umożliwił przedstawienie wyników z perspektywy wspólnej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przeprowadzonej dla porównania BEN vs SoC, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ czy wspólnej) jest równy wysokości progou<sup>22</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

<sup>22</sup> 155 514 PLN/QALY

[REDAKTOWANE]

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto.

W ramach AKL wnioskodawcy odnalaziono randomizowane badania: ANDHI, SIROCCO, CALIMA oraz ZONDA (porównanie: BEN vs placebo), w których wykazano przewagę BEN nad komparatorem. W związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

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

[REDAKTOWANE]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDAKTOWANE].

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

Uwagi do zapisów programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8 AWA.

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

W refundacyjnych rekomendacjach (pozytywnych) zwraca się głównie uwagę na możliwość zastosowania benralizumabu w populacji chorych z ciężką astmą eozynofilową, u których liczba eozynofili w krwi obwodowej jest większa lub równa 300 komórek/ $\mu$ l (Australia, Wielka Brytania, Kanada), oraz u których zaobserwowano cztery (Wielka Brytania) lub dwa (Kanada) i/lub więcej zaostrzenia wymagające podania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów [REDAKTOWANE]

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełnio no (TAK/NIE/ ?)	Komentarz wnioskodawcy				
<p>1) W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono informacji z poniżej cytowanych wytycznych klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z 2021: García G., Bergna M., Vásquez J. C., et al. Severe asthma: adding new evidence – Latin American Thoracic Society. ERJ Open Res 2021; 7: 00318-2020, DOI: 10.1183/23120541.00318-2020;</li> <li>z 2020: Nakamura Y., Tamaoki J., Nagase H. Japanese guidelines for adult asthma 2020, Allergology International, 69 (2020) 519e548;</li> <li>z 2018: Oppenheimer J. J., Borish L. (2018) Update: Asthma Yardstick: Practical recommendations for a sustained step-up in asthma therapy for poorly controlled asthma. Annals of Allergy, Asthma &amp; Immunology, doi:10.1016/j.anai.2018.08.018.</li> </ul>	<p><b>TAK</b></p>	<p>„W wytycznych The Japanese Society of Allergology (Nakamura 2020) wskazano, iż w leczeniu chorych z ciężką postacią astmy eozynofilowej można stosować leczenie biologiczne anty-IL5 (benralizumabu, mepolizumabu), anty-IgE (omalizumabu) oraz anty-IL4 (dupilumabu). Benrolizumab zalecany jest w terapii chorych z eozynofilią krwi obwodowej <math>\geq 150\text{-}300</math> kom./<math>\mu\text{l}</math> lub poziomem eozynofilii <math>&gt; 3\%</math> w indukowanej płwocinie niezależnie od atopii. Według danych literaturowych zastosowanie benralizumabu wiązało się ze zmniejszeniem częstości zaostrzeń, poprawą parametrów oddechowych i jakości życia chorych oraz zmniejszeniem zużycia GKS. Odnosząc się do zastosowania benralizumabu autorzy podkreślali również odmienną mechanizm reakcji tego leku w porównaniu z mepolizumabem.</p> <p>Podobnie członkowie towarzystwa naukowego Latin American Thoracic Society (García 2020) w swoich zaleceniach zwracają uwagę, że w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią astmy eozynofilowej właściwe jest stosowanie leczenia biologicznego: anty-IL5 (benralizumabu, mepolizumabu, reslizumabu), anty-IL4 (dupilumabu), anty-IL13 (lebr kizumabu) oraz anty-IgE (omalizumabu). Zastosowanie benralizumabu rekomendowane jest w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej u dorosłych z eozynofilią krwi obwodowej <math>\geq 300</math> kom./<math>\mu\text{l}</math> (LoE: 1+-; GoR: A; rekomendacja: silna). Autorzy wytycznych przytaczają dane literaturowe wskazujące na szereg korzyści wynikających z zastosowania benralizumabu, w tym zmniejszenia częstości występowania zaostrzeń i poprawę jakości życia chorych. Jednocześnie dane pochodzące z opublikowanych metaanaliz przytoczonych przez autorów wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa benralizumabu w porównaniu z innymi lekami anty-IL5.</p> <p>W publikacji Oppenheimer 2018 autorzy zaprezentowali aktualizację pracy Chippes 2017, dotyczącej opcji terapeutycznych dostępnych dla chorych ze słabo kontrolowaną postacią astmy. Jak wskazano we wstępie, w oryginalnym dokumencie jako dostępne leczenie biologiczne wymieniono terapie anty-IL5 (mepolizumab i reslizumab) i anty-IgE (omalizumab). W chwili powstawania artykułu dodatkowo dla wspomnianej grupy chorych dostępne stały się kolejny lek anty-IL5 – benralizumabu oraz leki anty-IL4 (dupilumab) i (tezepelumab). Autorzy podkreślają, że w porównaniu z innymi lekami anty-IL5 benralizumab jest zdolny do wiązania się z receptorem IL-5 na powierzchni eozynofilów i bazofilów oraz indukcji apoptozy tych komórek na drodze cytotoksycznej reakcji mediowanej przeciwciałami. Wskazywano również na wysoką skuteczność tego leku w zakresie redukcji częstości zaostrzeń, zwłaszcza u chorych z wyższym wyjściowym poziomem eozynofilii.</p> <p>W poniższej tabeli zaprezentowano zalecenia wydane przez towarzystwa: The Japanese Society of Allergology, Latin American Thoracic Societ oraz zamieszczone w publikacji Oppenheimer 2018 dotyczące praktyki klinicznej właściwej dla leczenia biologicznego chorych z ciężką postacią astmy eozynofilowej.</p> <p><b>Tabela 47. Podsumowanie wytycznych</b></p> <table border="1" data-bbox="746 1861 1444 2040"> <thead> <tr> <th data-bbox="746 1861 970 1928">Towarzystwo (publikacja)</th> <th data-bbox="970 1861 1444 1928">Rekomendacja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="746 1928 970 2040">The Japanese Society of Allergology (Nakamura 2020)</td> <td data-bbox="970 1928 1444 2040"><b>OMALIZUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu pacjentów z ciężką astmą: a) u których nie uzyskano kontroli choroby pomimo zastosowania wziewnych GKS w wysokich</td> </tr> </tbody> </table>	Towarzystwo (publikacja)	Rekomendacja	The Japanese Society of Allergology (Nakamura 2020)	<b>OMALIZUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu pacjentów z ciężką astmą: a) u których nie uzyskano kontroli choroby pomimo zastosowania wziewnych GKS w wysokich
Towarzystwo (publikacja)	Rekomendacja					
The Japanese Society of Allergology (Nakamura 2020)	<b>OMALIZUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu pacjentów z ciężką astmą: a) u których nie uzyskano kontroli choroby pomimo zastosowania wziewnych GKS w wysokich					

Wykaz niezgodności	Czy uzupełnio no (TAK/NIE/?)	Komentarz wnioskodawcy
		<p>dawkach w połączeniu z więcej niż jednym innym lekiem, b) u osób uczulonych na przetrwałe alergen wziewny np. kurz domowy, c) u chorych z astmą alergiczną, IgE 30-1500 IU/ml.</p> <p><b>MEPOLIZUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej (z eozynofilią krwi obwodowej <math>\geq 150-300</math> kom./<math>\mu</math>l lub poziomem eozynofilii <math>&gt; 3\%</math> w indukowanej płwocinie niezależnie od atopii), u chorych z zaostrzeniami choroby występującymi pomimo zastosowania wziewnych GKS w wysokich dawkach w połączeniu z więcej niż jednym innym lekiem.</p> <p><b>BENRALIZUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej (z eozynofilią krwi obwodowej <math>\geq 150-300</math> kom./<math>\mu</math>l lub poziomem eozynofilii <math>&gt; 3\%</math> w indukowanej płwocinie niezależnie od atopii).</p> <p><b>DUPILUMAB</b> – wskazany jako opcja terapeutyczna w leczeniu chorych wymagających podania systemowych GKS lub innych leków stosowanych w skojarzeniu z wziewnymi GKS w średniej lub wysokiej dawce i innymi lekami.</p> <p><b>Latin American Thoracic Society (Garcia 2020)</b></p> <p><b>OMALIZUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy alergicznej u dzieci i dorosłych (<math>&gt; 30</math> IU). [LoE: dzieci – 1+, dorośli – 1-; GoR: dzieci i dorośli – A; rekomendacja: dzieci i dorośli – silna].</p> <p><b>MEPOLIZUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej u dorosłych (z eozynofilią krwi obwodowej <math>\geq 150</math> kom./<math>\mu</math>l). Nie zaleca się stosowania u dzieci. [LoE: dorośli – 1+, dzieci – 1-; GoR: dorośli – A, dzieci – B; rekomendacja: dorośli – silna, dzieci – warunkowa].</p> <p><b>BENRALIZUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej u dorosłych (z eozynofilią krwi obwodowej <math>\geq 300</math> kom./<math>\mu</math>l). Nie zaleca się stosowania u dzieci. [LoE: dorośli – 1+, dzieci – 1-; GoR: dorośli – A; rekomendacja: dorośli – silna, dzieci – warunkowa].</p> <p><b>RESLIZUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej u dorosłych (z eozynofilią krwi obwodowej <math>\geq 400</math> kom./<math>\mu</math>l). Nie zaleca się stosowania u dzieci. [LoE: dorośli – 1+, dzieci – 1-; GoR: dorośli – A, dzieci – B; rekomendacja: dorośli – silna, dzieci – warunkowa].</p> <p><b>DUPILUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy alergicznej i ciężkiej postaci niekontrolowanej astmy eozynofilowej oraz u chorych z ciężką postacią astmy GKS zależnej u osób dorosłych. [LoE: dorośli – 1+; GoR: dorośli – A; rekomendacja: dorośli – silna].</p> <p><b>LEBRKIZUMAB, TRALOKINUMAB</b> – nie rekomendowane w leczeniu ciężkiej postaci astmy. [LoE: dorośli – 1+; GoR: dorośli – A; rekomendacja: dorośli – silna].</p> <p>W wytycznych stosowano klasyfikację siły rekomendacji i poziomu dowodów SIGN:</p> <p>Poziom dowodów (ang. level of evidence, LoE):</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz wnioskodawcy
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1++ - Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT z niskim ryzykiem RoB;</li> <li>• 1+ - Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z niskim ryzykiem RoB;</li> <li>• 1- - Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem RoB;</li> <li>• 2++ - Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu i wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowego;</li> <li>• 2+ - Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem związku przyczynowego;</li> <li>• 2- - Badania kliniczno-kontrolne z wysokim ryzykiem błędu i istotnym ryzykiem braku związku przyczynowego;</li> <li>• 3 - Badania nieanalityczne np. opisy przypadków;</li> <li>• 4 - Opinie ekspertów;</li> </ul> <p>Siła rekomendacji (ang. grade of recommendation, GoR):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A - Co najmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT o poziomie dowodów 1++ bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub zbiór dowodów składający się głównie z badań sklasyfikowanych jako 1+ bezpośrednio mających zastosowanie w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników;</li> <li>• B - Zbiór dowodów składających się z badań sklasyfikowanych jako 2++ bezpośrednio mających zastosowanie w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych jako 1++ lub 1+;</li> <li>• C - Zbiór dowodów składających się z badań sklasyfikowanych jako 2+ bezpośrednio mających zastosowanie w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych jako 2++;</li> <li>• D - Dowody sklasyfikowane jako 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych jako 2+;</li> </ul> <p><b>Oppenheimer 2018</b> W artykule wskazano na możliwość zastosowania u chorych z ciężką postacią astmy następujących leków biologicznych: BENRALIZUMABU, DUPILUMABU i</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz wnioskodawcy																													
			TEZEPELUMABU. Autorzy przytaczają również, iż we wcześniejszej pracy (Chipps 2017) wskazywano na możliwość zastosowania u tych chorych innych leków biologicznych – OMALIZUMABU, MEPOLIZUMABU i RESLIZUMABU;																												
<p>2) Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono badania dotyczące skuteczności praktycznej spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Park H. S., Lee S. H., Werkstrom V., Wu Y., Zangrilli J., Gopalan G. (2018) Benralizumab reduces exacerbations and improves lung function in patients from republic of Korea with severe, uncontrolled asthma: subgroup analysis of the SIROCCO Trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology, DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.043">https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.043</a>.</li> </ul>	TAK	<p>Doniesienie konferencyjne nie zostało włączone do raportu, ponieważ prezentuje wyniki analizy w podgrupie pacjentów z Korei z badania SIROCCO. W raporcie nie prezentowano analiz w podgrupach wyróżnionych na podstawie pochodzenia etnicznego pacjentów. Wyniki zaprezentowane w doniesieniu nie zmieniają wnioskowania z analiz.</p>																													
<p>3) Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono badania dotyczące skuteczności praktycznej spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nair P., Wenzel S.E., Rabe K. F., Bourdin A., Lugogo N., Kuna P., Barker P., Sproule S., Ponnarambil S., Goldman M. (2017) Benralizumab significantly reduced oral corticosteroid dosages and asthma exacerbation rates for patients with severe, uncontrolled asthma: results of the zonda phase III trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020; 201:A4678.</li> </ul>	TAK	<p>Doniesienie konferencyjne nie zostało włączone do raportu, ponieważ nie wnosi żadnych dodatkowych danych. W raporcie włączono publikację pełnotekstową <i>Nair 2017</i> prezentującą wyniki badania <i>ZONDA</i>, w której znalazły się wyniki przedstawione w owym doniesieniu konferencyjnym.</p> <p>Wyniki rocznej częstości zaostrzeń astmy w grupach BEN i PBO prezentowane w doniesieniu konferencyjnym różnią na setnych miejscach po przecinku, jednak wynik częstości względnej między grupami jest identyczny jak w publikacji pełnotekstowej:</p> <p><b>Tabela 48. Wyniki rocznej częstości zaostrzeń astmy w grupach BEN i PLC</b></p> <table border="1" data-bbox="746 1458 1445 1971"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie</th> <th rowspan="2">Źródło danych</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">BEN Q8W + SoC</th> <th colspan="2">PLC + SoC</th> <th rowspan="2">Częstość względna (95% CI), p</th> </tr> <tr> <th>Częstość (95% CI)</th> <th>N</th> <th>Częstość (95% CI)</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ZONDA</td> <td>publikacja Nair 2017</td> <td>73</td> <td>0,54 (0,34; 0,88)</td> <td>75</td> <td>1,83 (1,33; 2,50)</td> <td>0,30 (0,17; 0,53), p &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td>doniesienie konferencyjne Nair 2017</td> <td>73</td> <td>0,54 (0,33; 0,87)</td> <td>75</td> <td>1,80 (1,32; 2,46)</td> <td>0,30 (0,17; 0,53), p &lt; 0,001</td> </tr> </tbody> </table>					Badanie	Źródło danych	N	BEN Q8W + SoC		PLC + SoC		Częstość względna (95% CI), p	Częstość (95% CI)	N	Częstość (95% CI)	N	ZONDA	publikacja Nair 2017	73	0,54 (0,34; 0,88)	75	1,83 (1,33; 2,50)	0,30 (0,17; 0,53), p < 0,001	doniesienie konferencyjne Nair 2017	73	0,54 (0,33; 0,87)	75	1,80 (1,32; 2,46)	0,30 (0,17; 0,53), p < 0,001
Badanie	Źródło danych	N	BEN Q8W + SoC		PLC + SoC					Częstość względna (95% CI), p																					
			Częstość (95% CI)	N	Częstość (95% CI)	N																									
ZONDA	publikacja Nair 2017	73	0,54 (0,34; 0,88)	75	1,83 (1,33; 2,50)	0,30 (0,17; 0,53), p < 0,001																									
	doniesienie konferencyjne Nair 2017	73	0,54 (0,33; 0,87)	75	1,80 (1,32; 2,46)	0,30 (0,17; 0,53), p < 0,001																									

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz wnioskodawcy																						
		<p>W publikacji Nair 2017 dane dotyczące zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów w postaci median % wraz z zakresem, natomiast w doniesieniu konferencyjnym podano mediany i przedziały ufności:</p> <p><b>Tabela 49. Wyniki rocznej częstości zaostrzeń astmy w grupach BEN i PLC</b></p> <table border="1" data-bbox="746 526 1444 1055"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie</th> <th rowspan="2">Źródło danych</th> <th rowspan="2">N</th> <th>BEN Q8W + SoC</th> <th rowspan="2">N</th> <th>PLC + SoC</th> <th rowspan="2">BEN Q8 W + SoC vs PLC + SoC, p</th> </tr> <tr> <th>Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)</th> <th>Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ZONDA</td> <td>publikacja Nair 2017</td> <td>73</td> <td>75,0% (zakres: -50,0%-100,0%)</td> <td>75</td> <td>25,0% (zakres: -150,0%-100,0%)</td> <td>p &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td>doniesienie konferencyjne Nair 2017</td> <td>73</td> <td>75,0% (95% CI: 20,8%; 50,0%)</td> <td>75</td> <td>25,0% (zakres: -150,0%-100,0%)</td> <td>p &lt; 0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Źródło danych	N	BEN Q8W + SoC	N	PLC + SoC	BEN Q8 W + SoC vs PLC + SoC, p	Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)	Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)	ZONDA	publikacja Nair 2017	73	75,0% (zakres: -50,0%-100,0%)	75	25,0% (zakres: -150,0%-100,0%)	p < 0,001	doniesienie konferencyjne Nair 2017	73	75,0% (95% CI: 20,8%; 50,0%)	75	25,0% (zakres: -150,0%-100,0%)	p < 0,001
Badanie	Źródło danych	N				BEN Q8W + SoC		N		PLC + SoC	BEN Q8 W + SoC vs PLC + SoC, p													
			Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)	Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)																				
ZONDA	publikacja Nair 2017	73	75,0% (zakres: -50,0%-100,0%)	75	25,0% (zakres: -150,0%-100,0%)	p < 0,001																		
	doniesienie konferencyjne Nair 2017	73	75,0% (95% CI: 20,8%; 50,0%)	75	25,0% (zakres: -150,0%-100,0%)	p < 0,001																		
<p>4) Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono badania dotyczące skuteczności praktycznej spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bleecker E., FitzGerald J. M., Chanez P., Papi A., Weinstein S., Barker P. (2016) Benralizumab provides significant improvements for patients with severe, uncontrolled asthma: SIROCCO Phase III results. European Respiratory Journal, DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.OA4832.</li> </ul>	TAK	<p>Doniesienie konferencyjne nie zostało włączone do raportu, ponieważ nie wnosi żadnych dodatkowych danych. W raporcie włączono publikację pełnotekstową <i>Bleecker 2016</i> prezentującą wyniki badania <i>SIROCCO</i>, w której znalazły się wyniki przedstawione w owym doniesieniu konferencyjnym.</p>																						
<p>5) Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono badania dotyczące skuteczności praktycznej spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FitzGerald J. M., Bleecker E., Nair P., Korn S., Ohta K., Lommatzsch M., Ferguson G., Busse W., Barker P., Sproule S., and et al. (2016) Benralizumab reduces</li> </ul>	TAK	<p>Doniesienie konferencyjne nie zostało włączone do raportu, ponieważ nie wnosi żadnych dodatkowych danych. W raporcie włączono publikację pełnotekstową <i>FitzGerald 2016</i> prezentującą wyniki badania <i>CALIMA</i>, w której znalazły się wyniki przedstawione w owym doniesieniu konferencyjnym.</p> <p>Do niniejszej analizy włączano badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych. W powyższych doniesieniach konferencyjnych (zidentyfikowanych przez Agencję) nie prezentowano dodatkowych danych, które nie byłyby przedstawione w raporcie.</p>																						



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz wnioskodawcy						
<p>exacerbations in severe, uncontrolled asthma: results of the phase III CALIMA trial. European Respiratory Journal, DOI: 10.1183/13993,003.congress-2016.OA1969. ,</p>		<p><b>Tabela 50. Badania</b></p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="746 405 1070 645"><b>Nair 2017 (ZONDA)</b></td> <td data-bbox="1070 405 1394 645">Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med 2017; 376(25):2448-2458</td> </tr> <tr> <td data-bbox="746 645 1070 1055"><b>Bleecker 2016 (SIROCCO)</b></td> <td data-bbox="1070 645 1394 1055">Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkstrom V, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10056):2115-2127</td> </tr> <tr> <td data-bbox="746 1055 1070 1467"><b>FitzGerald 2016 (CALIMA)</b></td> <td data-bbox="1070 1055 1394 1467">FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, 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):2128-2141</td> </tr> </table>	<b>Nair 2017 (ZONDA)</b>	Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med 2017; 376(25):2448-2458	<b>Bleecker 2016 (SIROCCO)</b>	Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkstrom V, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10056):2115-2127	<b>FitzGerald 2016 (CALIMA)</b>	FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, 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):2128-2141
<b>Nair 2017 (ZONDA)</b>	Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med 2017; 376(25):2448-2458							
<b>Bleecker 2016 (SIROCCO)</b>	Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkstrom V, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10056):2115-2127							
<b>FitzGerald 2016 (CALIMA)</b>	FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, 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):2128-2141							
<p>6) Analiza ekonomiczna, w ramach analizy wrażliwości, nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności, w ramach analizy wrażliwości nie przetestowano wariantu, w którym uwzględniono by różnicę kosztów leczenia AEs po terapii BEN. W AKL wnioskodawcy wykazano, iż w docelowej populacji występowały IS częściej AE: bóle głowy i gorączka.</p>	TAK	<p>W badaniu ANDHI (<i>Harrison 2020</i>) rzeczywiście istotnie częściej występowały bóle głowy (BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 37 [8,7%] vs 7 [3,1%]) oraz gorączka (BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 26 [6,1%] vs 5 [2,2%]), jednakże mowa tu o każdym stopniu nasilenia tych zdarzeń niepożądanych. Zatem najprawdopodobniej w większości przypadków wystąpienia tych zdarzeń nie było konieczne leczenie generujące istotne zużycie zasobów systemu ochrony zdrowia. Dodatkowo, zazwyczaj koszty leczenia tego rodzaju zdarzeń są ograniczone. W związku z tym uznano, że wpływ doliczenia kosztów związanych z leczeniem bólu głowy i gorączki na wynik analizy podstawowej byłby niezauważalny – zwłaszcza na tle wysokich kosztów leczenia biologicznego - w związku z czym odstąpiono od jego uwzględnienia nawet w analizie wrażliwości. Tym bardziej, że autorzy modelu centralnego, poddanego adaptacji do warunków polskich, również pominieli tę kategorię kosztów, przypuszczalnie z tych samych przyczyn.</p>						
<p>7) Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy</p>	TAK	<p>[Redacted content]</p>						

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz wnioskodawcy
limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia);		
8) Analizy, o których mowa w ustawie o refundacji nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia) oraz wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia). W szczególności, nie przedstawiono danych bibliograficznych „materiałów niepublikowanych HTA Consulting 2020”.	TAK	<p>Powyższe źródło jest dokumentem niepublikowanym i zostanie udostępnione Agencji celem weryfikacji.</p> <p>Odnosnie prośby o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych w analizach – <b>wszystkie źródła niepublikowane zostaną udostępnione Agencji celem weryfikacji.</b></p>

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Harrison 2020 (ANDHI)	Harrison T. W., Chanez P., Menzella F., Canonica G. W., Louis R., Cosio B. G., Lugogo N. L., Mohan A., Burden A., McDermott L., Garcia Gil E., Zangrilli J. G. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. <i>Lancet Respir Med</i> 2020
Bleecker 2016 (SIROCCO)	Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkstrom V, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2016; 388(10056):2115-2127
FitzGerald 2016 (CALIMA)	FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, 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. <i>Lancet</i> 2016; 388(10056):2128-2141
Nair 2017 (ZONDA)	Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnambal S, Goldman M. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. <i>N Engl J Med</i> 2017; 376(25):2448-2458
Bleecker 2018	Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, Goldman M, Newbold P, Zangrilli JG. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. <i>Eur Respir J</i> 2018; 52(4).
O'Quinn 2019	O'Quinn S, Xu X, Hirsch I. Daily patient-reported health status assessment improvements with benralizumab for patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. <i>J Asthma Allergy</i> 2019; 12:21-33.
FitzGerald 2018	FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, Newbold P, Goldman M. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. <i>Lancet Respir Med</i> 2018; 6(1):51-64
Goldman 2017	Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. <i>Curr Med Res Opin</i> 2017; 33(9):1605-1613
Mathur 2020	Mathur SK, Modena BD, Coumou H, Barker P, Kreindler JL, Zangrilli JG. Postbronchodilator lung function improvements with benralizumab for patients with severe asthma. <i>Allergy</i> 2020; 75(6):1507-1510
Lugogo 2018 (doniesienie konferencyjne do badania ZONDA)	Lugogo N, Kline J n., Hirsch I, Goldman M, Zangrilli J g., Trudo F. Benralizumab Improves Morning Peak Expiratory Flow While Reducing Oral Corticosteroid Dosages for Patients with Severe, Uncontrolled Asthma in the ZONDA Phase III Trial. In: A101. MECHANISMS AND CLINICAL FEATURES OF SEVERE ASTHMA. American Thoracic Society International Conference Abstracts. American Thoracic Society; 2018:A2488-A2488. doi:10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A2488
Canonica 2020 (doniesienie konferencyjne do badania ANDHI)	Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Louis R, Cosio BG, Lugogo NL, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli JG. Benralizumab efficacy for severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis: Results from the phase IIIb ANDHI trial <i>Allergy</i> . 2020;75(S109):100-119. doi:https://doi.org/10.1111/all.14505
Kreindler 2020 (doniesienie konferencyjne do badania ANDHI)	Kreindler J, Chanez P, Bourdin A, Burden A, Gil EG. P208 COMPREHENSIVE RESPONSE TO BENRALIZUMAB BY PATIENTS WITH NASAL POLYPOSIS AND SEVERE, EOSINOPHILIC ASTHMA. <i>Annals of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> . 2020;125(5):S29. doi:10.1016/j.anai.2020.08.105
Busse 2018 (BORA)	Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, Olsson RF, Martin UJ, Goldman M. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. <i>Lancet Respir Med</i> 2019; 7(1):46-59.
Bourdin 2019	Bourdin A, Shaw D, Menzies-Gow A, FitzGerald JM, Bleecker ER, Busse WW, Ferguson GT, Brooks L, Barker P, Gil EG, Martin UJ. Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of benralizumab for severe asthma. <i>J Asthma</i> 2019:1-9.
FitzGerald 2019	Fitzgerald JM, Bleecker ER, Bourdin A, Busse WW, Ferguson GT, Brooks L, Barker P, Martin UJ. Two-year integrated efficacy and safety analysis of benralizumab in severe asthma. <i>J Asthma Allergy</i> 2019; 12:401-413
Padilla-Galo 2020	Padilla-Galo A, Levy-Abitbol R, Oliveira C, Valencia Azcona B, Pérez Morales M, Rivas-Ruiz F, Tortajada-Goitia B, Moya-Carmona I, Levy-Naon A. Real-life experience with benralizumab during 6 months. <i>BMC Pulm Med</i> 2020; 20(1):184
Chipps 2018	Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2018; 120(5):504-511.e4
Chanez 2010	Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, de Lara MT, Blanco P, Moreau JF, Robinson P, Bourdeix I, Trunet P, Le Gros V, Humbert M, Molimard M. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. <i>Respir Med</i> 2010; 104(11):1608-1617
Ayers 2004 (ETOPA)	Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. <i>Allergy</i> . 2004;59(7):701-708.

Niven 2008 (ETOPA)	Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. <i>Respir Med.</i> 2008;102(10):1371-1378.
Bousquet 2011 (EXALT)	Bousquet J, Siergiejko Z, Świebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. <i>Allergy.</i> 2011;66(5):671-678.
Siergiejko 2011 (EXALT)	Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut R. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. <i>Current medical research and opinion.</i> 2011;27(11):2223-2228.
Hanania 2011 (EXTRA)	Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2011;154(9):573-582.
Hanania 2013 (EXTRA)	Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2013; 187(8):804-811
Humbert 2005 (INNOVATE)	Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hubert J, Beeh KM, Ramos S, Canónica GW, Hedgcock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. <i>Allergy.</i> 2005;60(3):309-316.
Humbert 2008 (INNOVATE)	Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. <i>Allergy.</i> 2008;63(5):592-596.
Rubin 2012 (QUALITX)	Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). <i>J Asthma</i> 2012; 49(3):288-293
Li 2016 (Li 2020)	Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, Humphries M, Zhong N. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. <i>Allergy Asthma Immunol Res</i> 2016; 8(4):319-328
Li 2020 (Li 2020)	Li J, Wang C, Liu C, Kang J, Kong L, Huang Y, Liu S, Huang M, Wang L, Fogel R, Jaumont X, Yang J, Zhong N. Efficacy predictors of omalizumab in Chinese patients with moderate-to-severe allergic asthma: Findings from a post-hoc analysis of a randomised phase III study. <i>World Allergy Organization Journal</i> 2020

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ARFNZ 2020	Asthma Respiratory Foundation NZ. NZ Adolescent and Adult Asthma Guidelines 2020. <i>NZMJ</i> , 2020, Vol 133 No 1517.
AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group, <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2452">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2452</a> [dostęp: 11.03.2021 r.]
BTS-SIGN 2019	British Thoracic Society – Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma 2019.
CADTH 2019	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final). CADTH Drug Reimbursement Recommendation. Version 1.0. March 2019.
CTS 2017	FitzGerald J. M., Lemiere C., Loughheed M. D., Ducharme F. M., Dell S. D., Ramsey C., Yang M. C. L., Cote A., Watson W., Olivenstein R., Dam A.V., Vila-Roel C., Grad R. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. <i>Canadian Journal Of Respiratory, Critical Care and Sleep Medicine</i> 2017, VOL. 1, NO. 4, 199–221.
ERS/ATS 2020	European Respiratory Society/American Thoracic Society. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. <i>Eur. Respir. J.</i> 2020; 1900588.
GINA 2020	Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020 oraz Global Initiative for Asthma. Online Appendix. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020, <a href="https://ginasthma.org/gina-reports/">https://ginasthma.org/gina-reports/</a> [dostęp: 11.03.2021 r.]
IQWiG 2018	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Reports – Commission No. A18-11. Benralizumab (asthma) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Extract. Version 1.0. 9 May 2018.
NACA 2020	National Asthma Council Australia. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://www.asthmahandbook.org.au/management/adults/severe-asthma">https://www.asthmahandbook.org.au/management/adults/severe-asthma</a> [dostęp: 01.03.2021 r.]
NCPE 2020	National Centre for Pharmacoeconomics, <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/benralizumab-fasenra-autoinjector-hta-application-hta-id-20018/">http://www.ncpe.ie/drugs/benralizumab-fasenra-autoinjector-hta-application-hta-id-20018/</a> [dostęp: 11.03.2021 r.]
NICE 2019	Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma, Technology appraisal guidance, 6 March 2019, <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta565">www.nice.org.uk/guidance/ta565</a> [dostęp: 11.03.2021 r.]
PBAC 2020	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Benralizumab. Injection 30 mg in 1 mL pre-filled pen, Fasenna Pen™, AstraZeneca Pty Ltd. Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting, <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/benralizumab-psd-march-2020.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/benralizumab-psd-march-2020.pdf</a> oraz Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – Benralizumab – March 2018 PBAC Meeting [dostęp: 11.03.2021 r.]
PTA 2019	Kupczyk M., Bartuzi Z., Boddzenta-Lukaszuk A., Kulus M., Kuna P., Kupryś-Lipińska I., Mazurek H. Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma. <i>Adv Dermatol Allergol</i> 2019; XXXVI (2): 147–157 [dostęp: 01.03.2021 r.]

PTAC 2020 Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Benralizumab – Application Tacker. <https://connect.pharmac.govt.nz/apptracker/s/application-public/a0R2P00000MRK8> [dostęp: 11.01.2021 r.]

SMC 2019 benralizumab 30mg solution for injection in pre filled syringe (Fasenra®), AstraZeneca UK Limited, 2019, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4447/benralizumab-fasenra-final-may-2019-amended-030619-for-website.pdf> [dostęp: 11.03.2021 r.]

**Pozostałe publikacje**

Andersson 2020 Andersson M, Janson C, Kristensen T, Szende A, Golam S. Cost effectiveness of benralizumab for severe, uncontrolled oral corticosteroid-dependent asthma in Sweden. *J Med Econ.* 2020;23(8):877-884.

CADTH 2018 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Common Drug Review. Pharmacoeconomic Review Report Benralizumab (Fasenra) (AstraZeneca Canada Inc.). Version: Final with Redactions. Indication: An add-on maintenance treatment of adult patients with severe eosinophilic asthma. Publication Date: August 2018. Dostęp online pod adresem: <https://www.cadth.ca/benralizumab>

ChPL Fasenra Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasenra [data ostatniej aktualizacji EMA: 18.08.2020 r.]

ChPL Nucala Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala [data ostatniej aktualizacji EMA: 01.03.2021 r.]

ChPL Xolair Charakterystyka Produktu Leczniczego Xolair [data ostatniej aktualizacji EMA: 24.08.2020 r.]

Chung 2019 Chung LP, Upham JW, Bardin PG, Hew M. Rational oral corticosteroid use in adult severe asthma: A narrative review. *Respirology* 2020 Feb;25(2):161-172

de Groot 2015 de Groot J. C., Brinke A., Bel E. H. D. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res* 2015; 1: 00024-2015.

DGL 162/2020 Zarządzenie nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.

DSOZ 25/2020 Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28.02.2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

EMA 2021 What are the risks associated with Fasenra? <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenra> [dostęp: 25.03.2021 r.]

EudraVigilance 2021 Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/search.html> [dostęp: 25.03.2021 r.]

FDA 2019 DRUG TRIALS SNAPSHOT SUMMARY: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-fasenra> [dostęp: 25.03.2021 r.]

FDA 2021 FDA Adverse Events Reporting System: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis> [dostęp: 25.03.2021 r.]

Golicki 2017 Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci* 2017; 13, 1: 191– 200.

GUS 2020 Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku. Dostęp online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>

Harrison 2020 Harrison T W, Chanez P, Menzella F, Canonica G W, Louis R, Cosio B G, Lugogo N L, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli J G. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2020.

Hekking 2015 Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896-902.

HTA Consulting 2020 HTA Consulting. Analiza kosztów leczenia pacjentów z astmą oskrzelową i pokrewnymi jednostkami chorobowymi w Polsce. Kraków, 2020. Materiały niepublikowane otrzymane od Wnioskodawcy.

Jahnz-Różyk 2014 Jahnz-Różyk K. *Ekonomia astmy w Polsce –analiza problemu.* 9th International EBHC Symposium HTA for Healthcare Quality Assurance. Kraków, 15-16.12.2014 r.

Kupryś-Lipińska 2015 Kupryś-Lipińska I, Łęcka D, Dąbrowiecki P. Raport – astma ciężka sytuacja pacjentów w Polsce. Polska Federacja Stowarzyszeń Chorych na Astmę, Alergię i POChP 2015.

Lloyd 2007 Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Prim Care Respir J.* 2007;16(1):22- 27.

MZ 21/12/2020 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r.

NFZ 2020 Narodowy Fundusz Zdrowia o zdrowiu – Astma. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji. Warszawa, maj 2020. ISBN: 978-83-956980-3-3, [https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/330/mod\\_resource/content/1/nfz\\_o\\_zdrowiu\\_astma.pdf](https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/330/mod_resource/content/1/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf) [dostęp: 11.03.2021 r.]

NRAD 2014 Levy M L, Andrews R, Buckingham R, Evans H, Francis C, Houston R, Lowe D, Nasser S, Paton J Y, Puri N, Stewart K, Thomas M. National Review of Asthma Deaths. Why asthma still kills. Confidential Enquiry report, May 2014. Dostęp online pod adresem: <https://www.rcplondon.ac.uk/file/868/download?token=3wkiu>

Plisko 2003 Plisko R, Wcisło J, Łanda K, Głogowski CA, Gierczyński JM. The average costs of the treatment of asthma exacerbations in in-patient care and hospital emergency room in Poland, *Value in Health* 2003; 6(3): 371.

- PRAC 2019 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-12-15-march-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-12-15-march-2019_en.pdf) oraz [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-april-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-april-2019_en.pdf) [dostęp: 25.03.2021 r.]
- Pavord 2012 Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9842):651-659.
- Roberts 2013 Roberts NJ, Lewsey JD, Gillies M, et al. Time trends in 30 day case-fatality following hospitalisation for asthma in adults in Scotland: a retrospective cohort study from 1981 to 2009. *Respir Med*. 2013;107(8):1172-1177.
- SMC 2019 Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC Advice on new medicines. SMC2155 benralizumab 30mg solution for injection in pre filled syringe (Fasenra®), AstraZeneca UK Limited, 10 May 2019. Dostęp online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/benralizumab-fasenra-fullsubmission-smc2155/>
- Sullivan 2011 Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31(6):800-804.
- Tran 2016 Tran TN, King E, Sarkar R, Nan C, Rubino A, O'Leary C, Muzwidzwa R, Belton L, Quint JK. Oral corticosteroid prescription patterns for asthma in France, Germany, Italy and the UK. *Eur Respir J*. 2020 Jun 4;55(6):1902363. doi: 10.1183/13993003.02363-2019. PMID: 32165402; PMCID: PMC7270349
- UR 6/2020/III Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
- Voorham 2019 Voorham J, Xu X, Price DB, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy*. 2019;74(2):273-283.
- Watson 2007 Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med*. 2007;101(8):1659- 1664.
- WHO-UMC 2021 VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 25.03.2021 r.]
- Zeiger 2014 Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW, Suruki RY, Kawatkar AA. Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):120-129.e3

## 15. Załączniki

Zał. 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu:

**Tabela 51. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDS [PLN]
<b>Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>							
Omalizumab (Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg)	1 amp.-strzyk. 1 ml	05909990708406	1404,00	1474,20	1474,20	bezpłatny	0 PLN
Omalizumab (Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg)	1 amp.-strzyk. 0,5 ml	05909990708376	702,00	737,10	737,10	bezpłatny	0 PLN
<b>Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)</b>							
Fenoterol (Berotec N 100, Fenoterolum, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100, µg/dawkę, 1 poj. po 10 ml (200 daw.) <sup>23</sup>	1 poj. po 10 ml (200 daw.)	05909990376414	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.
Ipratropium (Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg) <sup>23</sup>	1 poj. po 10 ml (200 daw.)	05909991185879	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.
Ipratropium (Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>23</sup>	1 poj. po 10 ml (200 daw.)	05909990999019	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.
Ipratropium (Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml) <sup>23</sup>	1 but. po 20 ml	05909990322114	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.
Salbutamol (Aspulmo, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg/dawkę) <sup>23</sup>	1 poj. a 200 dawek (10 ml)	05909990848065	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.
Salbutamol (Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę) <sup>23</sup>	200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	05909991106928	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.
Salbutamol (Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę) <sup>23</sup>	200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	05909991107826	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.
Salbutamol (Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg/dawkę) <sup>23</sup>	1 poj. po 8,5 g (200 daw.)	05909990764150	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.
Salbutamol (Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>23</sup>	1 poj. po 200 daw.	05909990442010	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.
Salbutamol (Ventolin, płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml) <sup>23</sup>	20 amp. po 2,5 ml	05909990454013	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.
Salbutamol (Ventolin, płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml) <sup>23</sup>	20 amp. po 2,5 ml	05909990454112	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.
<b>Leki przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43b ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)</b>							

<sup>23</sup> Lek dostępny jest także w ramach refundacji według załącznika E obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r.



Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDS [PLN]
Sa butamol (Sa butamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml)	1 but. po 100 ml	05909990317516	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.	nie dot.
<b>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>							
Beklometazon + Formoterol (Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę) <sup>24</sup>	poj. po 180 daw.	05909990054152	157,68	165,56	156,28	ryczałt	29,32
Beklometazon + Formoterol (Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę) <sup>24</sup>	poj. po 180 daw.	05909991245696	157,68	165,56	154,74	ryczałt	30,88
Budezonid (BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp.po 2 ml	05909991306137	51,73	54,32	64,31	ryczałt	3,20
Budezonid (BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp.po 2 ml	05909991306144	45,25	47,51	56,59	ryczałt	3,20
Budezonid (BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp.po 2 ml	05909991306144	45,25	47,51	56,59	ryczałt	3,20
Budezonid (BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909991306151	65,56	68,84	80,09	ryczałt	3,32
Budezonid (BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909991306151	65,56	68,84	80,09	30%	24,15
Budezonid (Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909991283629	52,49	55,11	64,86	ryczałt	3,44
Budezonid (Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp.po 2 ml	05909991283629	52,49	55,11	64,86	ryczałt	3,44
Budezonid (Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909991283650	45,90	48,20	57,28	ryczałt	3,2
Budezonid (Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909991283650	45,90	48,20	57,28	ryczałt	3,2
Budezonid (Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp .po 2 ml	05909991283698	65,66	68,94	80,09	Ryczałt	3,42
Budezonid (Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909991283698	65,66	68,94	80,09	30%	24,25
Budezonid (Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj. po 2,18 g proszku (200 daw.)	05909991033248	53,46	56,13	60,10	Ryczałt	11,25
Budezonid (Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj .po 2,18 g proszku (200 daw.)	05909991033224	59,94	62,94	60,10	ryczałt	18,06
Budezonid (Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę) <sup>24</sup>	1 inh. po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	05909990337354	42,12	44,23	30,05	ryczałt	23,92
Budezonid (Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę) <sup>24</sup>	1 inh. po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	05909990337323	63,72	66,91	60,10	ryczałt	22,03
Budezonid (Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę) <sup>24</sup>	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	05909990337286	51,84	54,43	60,10	ryczałt	9,55

<sup>24</sup> Lek dostępny jest także w ramach refundacji według załącznika D i E obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDS [PLN]
Budezonid (Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	120 kaps.	05909991223793	31,10	32,66	36,06	ryczałt	7,15
Budezonid (Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	60 kaps.	05909991204082	15,55	16,33	18,03	ryczałt	6,23
Budezonid (Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	120 kaps.	05909991223809	62,21	65,32	72,12	ryczałt	10,56
Budezonid (Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inhalacyjną)	60 kaps.	05909991203986	31,10	32,66	36,06	ryczałt	7,15
Budezonid (Budiair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną) <sup>24</sup>	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	05909990335169	51,84	54,43	60,10	ryczałt	9,55
Budezonid (Budiair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną) <sup>24</sup>	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	05909990335176	51,84	54,43	60,10	ryczałt	9,55
Budezonid (Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml) <sup>24</sup>	20 poj. 2 ml	05906414002515	51,84	54,43	64,42	ryczałt	3,20
Budezonid (Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml) <sup>24</sup>	20 poj. 2 ml	05906414002515	51,84	54,43	64,42	ryczałt	3,20
Budezonid (Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml) <sup>24</sup>	20 poj. 2 ml	05906414002522	45,36	47,63	56,71	ryczałt	3,20
Budezonid (Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml) <sup>24</sup>	20 poj. 2 ml	05906414002522	45,36	47,63	56,71	ryczałt	3,20
Budezonid (Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 poj. 2 ml	05906414002539	65,88	69,17	80,09	ryczałt	3,65
Budezonid (Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 poj. 2 ml	05906414002539	65,88	69,17	80,09	30%	24,48
Budezonid (DS N, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp.po 2 ml	05909991306137	51,73	54,32	64,31	ryczałt	3,20
Budezonid (Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg) <sup>24</sup>	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	05909990926213	18,85	19,79	18,03	ryczałt	9,69
Budezonid (Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg) <sup>24</sup>	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	05909990926312	32,29	33,9	36,06	ryczałt	8,39
Budezonid (Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/2 ml) <sup>24</sup>	20 szt.	05909991107925	52,27	54,88	64,88	ryczałt	3,2
Budezonid (Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/2 ml) <sup>24</sup>	20 szt.	05909991107925	52,27	54,88	64,86	ryczałt	3,2
Budezonid (Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909991005696	45,36	47,63	56,71	ryczałt	3,2
Budezonid (Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909991005696	45,36	47,63	56,71	ryczałt	3,2
Budezonid (Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909991005733	65,45	68,72	80,09	ryczałt	3,20
Budezonid (Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909991005733	65,45	68,72	80,09	30%	24,03

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Budezonid (Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj. po 200 daw.	05909990677313	35,62	37,40	30,05	ryczałt	17,09
Budezonid (Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj. po 100 daw.	05909990677412	31,86	33,45	30,05	ryczałt	13,14
Budezonid (Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909990445615	63,68	66,86	64,86	ryczałt	15,19
Budezonid (Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909990445615	63,68	66,86	64,86	ryczałt	15,19
Budezonid (Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909990445714	56,55	59,38	57,66	ryczałt	14,00
Budezonid (Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml) <sup>24</sup>	20 amp. po 2 ml	05909990445714	56,55	59,38	57,66	ryczałt	14,00
Budezonid (Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 poj.po 2 ml	05909991233099	64,80	68,04	79,41	ryczałt	3,20
Budezonid (Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 poj.po 2 ml	05909991233099	64,80	68,04	79,41	30%	23,82
Budezonid (Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 poj.po 2 ml	05909991269784	64,80	68,04	79,41		3,20
Budezonid (Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 poj.po 2 ml	05909991269784	64,80	68,04	79,41	30%	23,82
Budezonid (Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 poj.po 2 ml	05909990445813	76,85	80,69	80,09	ryczałt	15,17
Budezonid (Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml) <sup>24</sup>	20 poj.po 2 ml	05909990445813	76,85	80,69	80,09	30%	36,00
Budezonid (R buspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną) <sup>24</sup>	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	05909990335183	51,84	54,43	60,1	ryczałt	9,55
Budezonid (R buspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną) <sup>24</sup>	1 poj. po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	05909990335190	51,84	54,43	60,1	ryczałt	9,55
Budezonid + Formoterol (Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inh. po 60 dawek	07613421020866	47,52	49,90	52,09	ryczałt	10,00
Budezonid + Formoterol (Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	2 inh. po 60 dawek	05907626709476	90,72	95,26	104,18	ryczałt	7,27
Budezonid + Formoterol (Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inh. po 120 daw. z opakowaniem ochronnym	05909991137458	108,48	113,90	104,18	ryczałt	25,91
Budezonid + Formoterol (Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inh. po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	05909991137465	54,24	56,95	52,09	ryczałt	17,05
Budezonid + Formoterol (Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	05909991137625	94,09	98,79	103,16	ryczałt	11,84
Budezonid + Formoterol (DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg) <sup>24</sup>	1 inhalator (120 dawek)	05909991136932	108,48	113,90	104,18	ryczałt	25,91

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDS [PLN]
Budezonid + Formoterol (DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 320+9 µg) <sup>24</sup>	1 inhalator (60 dawek)	05909991136963	94,06	98,79	103,16	ryczałt	11,84
Budezonid + Formoterol (Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inh. po 120 daw.	05909990873074	108,43	113,85	126,84	ryczałt	25,86
Budezonid + Formoterol (Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inh. po 60 daw.	05909990873241	108,76	114,20	103,16	ryczałt	27,25
Budezonid + Formoterol (Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inh. po 60 daw.	05909990872886	62,87	66,01	52,86	ryczałt	25,35
Budezonid + Formoterol (Symbicort, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>25</sup>	1 inh. po 120 daw.	05000456011648	108,43	113,85	104,18	30%	53,91
Cyklezonid (Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg) <sup>24</sup>	1 poj. 120 daw.	05909990212064	123,12	129,28	144,24	ryczałt	12,80
Cyklezonid (Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg) <sup>24</sup>	1 poj. 60 daw.	05909990218530	64,56	64,64	72,12	ryczałt	9,88
Cyklezonid (Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg) <sup>24</sup>	1 poj. 120 daw.	05909990212057	81,00	85,05	72,12	ryczałt	30,29
Cyklezonid (Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg) <sup>24</sup>	1 poj. 60 daw.	05909990218523	4,005	42,53	36,06	ryczałt	17,02
Fenoterol + Ipratrotium (Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj. po 200 dawek	05909990917815	24,62	25,85	19,31	30%	16,81
Fenoterol + Ipratrotium (Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml) <sup>24</sup>	20 ml	05909990101917	18,14	19,05	9,66	ryczałt	15,32
Flutykazon (AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 250+50 µg) <sup>24</sup>	1 inh. po 60 daw.	05909991274931	76,03	79,83	86,82	ryczałt	8,19
Flutykazon (AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 500+50 µg) <sup>24</sup>	1 inh. po 60 daw.	05909991274955	90,72	95,26	103,16	ryczałt	8,31
Flutykazon (Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator 60 dawek	05909991034870	57,13	59,99	70,48	ryczałt	3,21
Flutykazon (Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator 60 dawek	05909991034887	71,28	74,84	86,82	ryczałt	3,20
Flutykazon (Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator 60 dawek	05909991034894	85,86	90,15	103,16	ryczałt	3,20
Flutykazon (Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj. 120 dawek	05906720534670	76,23	80,04	86,82	ryczałt	8,40
Flutykazon (Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj. 120 dawek	05906720534687	93,96	98,66	98,66	ryczałt	11,71
Flutykazon (Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	60 daw.	05909990484621	27,32	28,69	12,02	ryczałt	23,51

<sup>25</sup> Lek dostępny jest także w ramach refundacji według załącznika D obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Flutykazon (Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	60 daw.	05909990484720	52,92	55,57	30,05	ryczałt	35,26
Flutykazon (Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	60 daw.	05909990484522	18,34	19,26	6,01	ryczałt	18,57
Flutykazon (Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	60 daw.	05909990484829	90,72	95,26	60,10	ryczałt	50,38
Flutykazon (Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg) <sup>24</sup>	120 daw.	05909990851423	58,10	61,01	30,05	ryczałt	40,70
Flutykazon (Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg) <sup>24</sup>	60 daw.	05909990851416	28,94	30,39	15,03	ryczałt	22,75
Flutykazon (Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg) <sup>24</sup>	120 daw.	05909990851522	90,72	95,26	60,10	ryczałt	50,38
Flutykazon (Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg) <sup>24</sup>	60 daw.	05909990851515	55,08	57,83	30,05	ryczałt	37,52
Flutykazon (Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg) <sup>24</sup>	120 daw.	05909990851317	26,78	28,12	12,02	ryczałt	22,95
Flutykazon (Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/2 ml) <sup>23</sup>	10 poj. (2 sasz.po 5 poj.)	05909990956517	29,14	30,60	28,83	ryczałt	10,90
Flutykazon (Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 2 mg/2 ml) <sup>23</sup>	10 poj. (2 sasz.po 5 poj.)	05909990956616	70,20	70,20	80,09	ryczałt	8,19
Flutykazon (Fluticomb, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator 120 dawek	05909991403959	71,27	74,83	86,81	ryczałt	3,20
Flutykazon (Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę odmierzoną) <sup>24</sup>	1 inhalator 120 dawek	05909991403966	85,85	90,14	90,14	ryczałt	3,20
Flutykazon (Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę odmierzoną) <sup>24</sup>	1 inhalator 120 dawek	05909991403898	57,12	59,98	70,48	ryczałt	3,20
Flutykazon (Flutixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/2 ml) <sup>23</sup>	10 amp. 2 ml	05906414003062	21,81	22,90	28,83	ryczałt	3,20
Flutykazon (Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg) <sup>24</sup>	120 kaps.	05909990938001	61,07	64,12	60,10	ryczałt	19,24
Flutykazon (Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	60 kaps.	05909990785858	33,26	34,92	30,05	ryczałt	14,61
Flutykazon (Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg) <sup>24</sup>	120 kaps.	05909990938025	122,15	128,26	120,20	ryczałt	32,62
Flutykazon (Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	60 kaps.	05909990785889	61,41	64,48	60,10	ryczałt	19,60
Flutykazon (Salfumix Easyhaler, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę odmierzoną) <sup>24</sup>	1 inh.po 60 daw.	05909991383626	74,52	78,25	86,82	ryczałt	6,61
Flutykazon (Salfumix Easyhaler, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę odmierzoną) <sup>24</sup>	1 inh.po 60 daw.	05909991383657	90,56	95,09	103,16	ryczałt	8,14
Flutykazon (Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator (60 dawek)	05909991034900	58,05	60,95	70,48	ryczałt	4,18

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDS [PLN]
Flutykazon (Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator (60 dawek)	05909991034924	75,82	79,61	86,82	ryczałt	7,97
Flutykazon (Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator (60 dawek)	05909991034931	92,88	97,52	103,16	ryczałt	10,57
Flutykazon (Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	05909990907014	98,30	103,22	86,82	ryczałt	31,58
Flutykazon (Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	05909990907113	127,44	133,81	103,16	ryczałt	46,86
Flutykazon (Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	05909990906918	76,53	80,36	70,48	ryczałt	23,58
Flutykazon (Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj.po 60 daw.	05909990832422	70,53	74,06	70,48	ryczałt	17,28
Flutykazon (Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj.po 60 daw.	05909990832521	100,44	105,46	86,82	ryczałt	33,82
Flutykazon (Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj.po 60 daw.	05909990832620	122,87	129,01	103,16	ryczałt	42,06
Flutykazon (Symflusal, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 blister 60 dawek + inhalator Elpenhaler	05909991078980	74,52	78,25	86,82	ryczałt	6,61
Flutykazon (Symflusal, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 blister 60 dawek + inhalator Elpenhaler	05909991079055	90,56	95,09	103,16	ryczałt	8,14
Flutykazon + Salmeterol (AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 250+50 µg) <sup>24</sup>	1 inh. po 60 daw.	05909991274931	76,03	79,83	86,82	ryczałt	8,19
Flutykazon + Salmeterol (AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 500+50 µg) <sup>24</sup>	1 inh. po 60 daw.	05909991274955	90,72	95,26	103,16	ryczałt	8,31
Flutykazon + Salmeterol (Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator 60 dawek	05909991034870	57,13	59,99	70,48	ryczałt	3,21
Flutykazon + Salmeterol (Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator 60 dawek	05909991034887	71,28/	74,84	86,82	ryczałt	3,20
Flutykazon + Salmeterol (Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator 60 dawek	05909991034894	85,86	90,15	103,16	ryczałt	3,20
Flutykazon + Salmeterol (Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj. 120 dawek	05906720534670	76,23	80,04	86,82	ryczałt	8,40
Flutykazon + Salmeterol (Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj. 120 dawek	05906720534687	93,96	98,66	103,16	ryczałt	11,71
Flutykazon + Salmeterol (Fluticomb, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator 120 dawek	05909991403959	71,27	74,83	86,81	ryczałt	3,20
Flutykazon + Salmeterol (Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę odmierzona) <sup>24</sup>	1 inhalator 120 dawek	05909991403966	85,85	90,14	103,15	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDS [PLN]
Flutykazon + Salmeterol (Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę odmierzoną) <sup>24</sup>	1 inhalator 120 dawek	05909991403898	57,12	59,98	70,48	ryczałt	3,20
Flutykazon + Salmeterol (Salflumix Easyhaler, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę odmierzoną) <sup>24</sup>	1 inh. po 60 daw.	05909991383626	74,52	78,25	86,82	ryczałt	6,61
Flutykazon + Salmeterol (Salflumix Easyhaler, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę odmierzoną) <sup>24</sup>	1 inh.po 60 daw.	05909991383657	90,56	95,09	103,16	ryczałt	8,14
Flutykazon + Salmeterol (Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator (60 dawek)	05909991034900	58,05	60,95	70,48	ryczałt	4,18
Flutykazon + Salmeterol (Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator (60 dawek)	05909991034924	75,82	79,61	86,82	ryczałt	7,97
Flutykazon + Salmeterol (Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 inhalator (60 dawek)	05909991034931	92,88	97,52	103,16	ryczałt	10,57
Flutykazon + Salmeterol (Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	120 daw. (1 poj. po 120 daw.)	05909990907014	98,30	103,22	86,82	ryczałt	31,58
Flutykazon + Salmeterol (Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	05909990907113	127,44	133,81	103,16	ryczałt	46,86
Flutykazon + Salmeterol (Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	05909990906918	76,53	80,36	70,48	ryczałt	23,58
Flutykazon + Salmeterol (Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj.po 60 daw.	05909990832422	70,53	74,06	70,48	ryczałt	17,28
Flutykazon + Salmeterol (Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj.po 60 daw.	05909990832521	100,44	105,46	86,82	ryczałt	33,82
Flutykazon + Salmeterol (Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj.po 60 daw.	05909990832620	122,87	129,01	103,16	ryczałt	42,06
Flutykazon + Salmeterol (Symflusal, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 blister 60 dawek + inhalator Elpenhaler	05909991078980	74,52	78,25	86,82	ryczałt	6,61
Flutykazon + Salmeterol (Symflusal, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 blister 60 dawek + inhalator Elpenhaler	05909991079055	90,56	95,09	103,16	ryczałt	8,14
Formoterol (Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg/dawkę odmierzoną) <sup>24</sup>	1 szt. (1 poj.po 120 daw.)	05909990620777	101,52	106,60	114,47	Ryzałt	12,08
Formoterol (Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg) <sup>24</sup>	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990792924	48,06	50,46	57,24	Ryzałt	5,97
Formoterol (Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg) <sup>25</sup>	180 szt.	07613421020934	137,70	144,59	160,66	ryczałt	9,60
Formoterol (Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	60 szt. (6 blist.po 10 szt.) + inh.	05909991109523	47,52	49,90	57,24	ryczałt	5,41
Formoterol (Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	120 szt.	05909991086602	95,04	99,79	113,34	Ryzałt	6,40
Formoterol (Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg) <sup>24</sup>	60 szt. (1 but.po 60 szt.)	05909990614400	47,74	50,13	57,24	ryczałt	5,64

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Formoterol (Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg) <sup>24</sup>	180 szt (3 but.po 60 szt.)	05909991218287	144,14	151,35	167,42	ryczałt	9,60
Formoterol (Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg) <sup>24</sup>	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	05909991218294	97,09	101,94	114,47	ryczałt	7,42
Formoterol (Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4.5 µg/dawkę) <sup>24</sup>	1 inh.po 60 daw.	05909990445219	31,85	33,44	28,62	ryczałt	14,30
Formoterol (Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę) <sup>24</sup>	1 inh.po 60 daw.	05909990445318	41,90	44,00	53,55	ryczałt	3,20
Formoterol (Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg) <sup>24</sup>	60 kaps.	05909990849000	48,54	50,97	57,24	Ryzałt	6,48
Formoterol (Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg) <sup>24</sup>	120 szt.	05909990996681	96,11	100,92	114,47	ryczałt	6,40
Formoterol (Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg) <sup>24</sup>	120 kaps.	05909990937981	96,11	100,92	114,47	Ryzałt	6,40
Formoterol (Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg) <sup>24</sup>	60 kaps. (6 blist. po 10 kaps.)	05909990975914	48,55	50,98	57,24	ryczałt	6,49
Metylprednizolon (Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml) <sup>23</sup>	1 fiol. po 1 ml	05909990154814	10,53	11,06	14,77	50%	7,39
Metylprednizolon (Medrol, tabl., 16 mg) <sup>23</sup>	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990683215	32,40	34,02	42,81	ryczałt	11,38
Metylprednizolon (Medrol, tabl., 4 mg) <sup>23</sup>	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990683123	6,48	6,80	80,3	ryczałt	4,40
Metylprednizolon (Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg)	1 fiol. + 1 amp.	05909990939220	52,57	55,20	65,22	ryczałt	3,20
Metylprednizolon (Meprelon, tabl., 16 mg) <sup>23</sup>	30 szt.	05909990835539	21,54	22,62	28,98	ryczałt	6,83
Metylprednizolon (Meprelon, tabl., 4 mg) <sup>23</sup>	30 szt.	05909990834501	5,40	5,67	8,03	ryczałt	3,27
Metylprednizolon (Meprelon, tabl., 8 mg) <sup>23</sup>	30 szt.	05909990834464	10,80	11,34	15,41	ryczałt	3,41
Metylprednizolon (Metypred, tabl., 16 mg) <sup>23</sup>	30 szt.	05909990316618	24,51	25,74	32,10	ryczałt	6,83
Metylprednizolon (Metypred, tabl., 4 mg) <sup>23</sup>	30 szt.	05909990316519	6,46	6,78	8,03	ryczałt	4,38
Metylprednizolon (Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg)	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	05909990236817	84,49	88,71	65,22	ryczałt	36,71
Metylprednizolon (Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg)	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	05909990236718	35,05	36,80	32,61	ryczałt	14,03
Mometazon (Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę) <sup>24</sup>	1 poj.po 60 daw.	05909991106638	81,00	85,0	72,1	ryczałt	30,29
Montelukast (Asmenol, tabl. powł., 10 mg) <sup>23</sup>	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990670758	16,52	17,35	22,31	30%	6,69
Montelukast (Astmodil, tabl. do rożgryzania i żucia, 4 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990881758	10,96	11,51	8,92	30%	7,85
Montelukast (Astmodil, tabl. do rożgryzania i żucia, 5 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990881772	13,45	14,21	11,16	30%	9,41



Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDS [PLN]
Montelukast (Astmodil, tabl. powł., 10 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990881734	20,08	21,08	22,31	30%	10,43
Montelukast (Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg) <sup>23</sup>	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990668144	11,99	12,59	8,92	30%	13,05
Montelukast (Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg) <sup>23</sup>	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990668120	15,01	15,76	11,16	30%	11,05
Montelukast (Milukante, tabl. powł., 10 mg) <sup>23</sup>	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990668137	22,56	23,69	22,31	30%	13,05
Montelukast (Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990662685	10,96	11,51	8,92	30%	7,85
Montelukast (Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990662647	13,72	14,41	11,16	30%	9,70
Montelukast (Monkasta, tabl. powł., 10 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990671243	20,30	21,32	22,31	30%	10,67
Montelukast (Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990871650	6,98	7,33	8,92	30%	3,67
Montelukast (Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990871766	8,72	9,16	11,16	30%	4,45
Montelukast (Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990871858	16,36	17,18	22,15	30%	6,65
Montelukast (Montelukast Medreg, tabl. powł., 10 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909991329235	15,77	16,56	21,53	30%	6,46
Montelukast (Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990803743	10,40	10,92	8,92	30%	7,26
Montelukast (Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990803767	9,82	10,31	11,16	30%	5,60
Montelukast (Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990780266	16,52	17,35	22,31	30%	6,69
Montelukast (Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg) <sup>23</sup>	60 szt.	05907626703481	38,66	40,59	47,81	30%	15,20
Montelukast (Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990893188	7,13	7,49	8,92	30%	3,84
Montelukast (Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990893263	8,68	9,11	11,16	30%	4,41
Montelukast (Orilukast, tabl., 10 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909990893294	18,79	19,73	22,31	30%	9,08
Montelukast (Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg) <sup>23</sup>	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	05909990671052	10,26	10,77	8,92	30%	7,11
Montelukast (Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg) <sup>23</sup>	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	05909990671076	12,96	13,61	11,16	30%	8,90
Montelukast (Promonta, tabl. powł., 10 mg) <sup>23</sup>	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	05909990671090	19,44	20,41	22,31	30%	9,76
Montelukast (Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909991007263	7,02	7,37	8,92	30%	3,71
Montelukast (Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909991007270	8,75	9,19	11,16	30%	4,48

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Montelukast (Romilast, tabl. powł., 10 mg) <sup>23</sup>	28 szt.	05909991007300	16,69	17,52	22,31	30%	6,87
Prednizolon (Encortolon, tabl., 5 mg) <sup>23</sup>	20 szt.	05904374007946	9,61	10,09	8,78	ryczałt	7,14
Prednizolon (Encortolon, tabl., 5 mg) <sup>23</sup>	20 szt.	05909990170715	9,71	10,20	8,78	ryczałt	7,25
Prednizolon (Predasol, tabletki, 20 mg) <sup>23</sup>	20 szt.	05909991356712	27,00	28,35	35,10	ryczałt	4,27
Prednizon (Encorton, tabl., 1 mg) <sup>23</sup>	20 szt.	05909990170616	7,56	7,94	1,18	ryczałt	8,32
Prednizon (Encorton, tabl., 1 mg)	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	1,18	bezpłatny do limitu	7,02
Prednizon (Encorton, tabl., 1 mg)	20 szt.	05909990170616	7,56	7,94	1,18	bezpłatny do limitu	7,14
Prednizon (Encorton, tabl., 1 mg) <sup>23</sup>	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	1,18	ryczałt	8,20
Prednizon (Encorton, tabl., 10 mg)	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	11,84	bezpłatny do limitu	8,50
Prednizon (Encorton, tabl., 10 mg) <sup>23</sup>	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	11,84	ryczałt	11,70
Prednizon (Encorton, tabl., 20 mg)	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	23,68	bezpłatny do limitu	4,27
Prednizon (Encorton, tabl., 20 mg) <sup>23</sup>	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	23,68	ryczałt	8,54
Prednizon (Encorton, tabl., 5 mg)	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	bezpłatny do limitu	0,00
Prednizon (Encorton, tabl., 5 mg)	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	5,92	bezpłatny do limitu	6,17
Prednizon (Encorton, tabl., 5 mg) <sup>23</sup>	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	ryczałt	5,33
Prednizon (Encorton, tabl., 5 mg) <sup>23</sup>	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	5,92	ryczałt	9,37
Salmeterol (Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardech, 50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	60 szt. (6 blist.po 10 szt.) + inh.	05909991109424	49,03	51,48	57,24	ryczałt	6,99
Salmeterol (Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardech, 50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	90 szt. (9 blist.po 10 szt.) + inhalator	05909991109431	73,55	77,23	85,85	ryczałt	8,25
Salmeterol (Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardech, 50 µg) <sup>24</sup>	120 szt. (12 blist. po 10 szt. + inhalator)	05909991206390	96,66	101,49	114,47	ryczałt	6,97
Salmeterol (Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę) <sup>24</sup>	120 dawek	05909990867653	51,51	54,09	57,24	ryczałt	9,60
Salmeterol (Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 poj.po 60 daw.	05909990437825	64,15	67,36	57,24	ryczałt	22,87
Salmeterol (Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>24</sup>	1 szt. (1 szt.po 120 daw.)	05909990623099	59,94	62,94	57,24	ryczałt	18,45
Teofilina (Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg) <sup>25</sup>	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990450114	6,22	6,53	4,80	ryczałt	6,35
Teofilina (Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg) <sup>25</sup>	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990450213	8,10	8,51	7,20	ryczałt	6,60
Teofilina (Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg) <sup>25</sup>	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990261215	8,42	8,84	12,00	ryczałt	4,00

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDS [PLN]
Teofilina (Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg) <sup>25</sup>	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990803910	6,29	6,60	6,00	ryczałt	5,57
Tiotropium (Braltus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 10 µg/dawkę dostarczaną) <sup>25</sup>	30 szt. + 1 inhalator	05909991299545	85,31	89,58	102,56	ryczałt	3,20
Tiotropium (Braltus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 10 µg/dawkę dostarczaną)	30 szt. + 1 inhalator	05909991299545	85,31	89,58	102,56	30%	30,77
Tiotropium (Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2.5 µg/dawkę odmierzoną) <sup>25</sup>	1 wkł. po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	05909990735839	103,14	108,30	102,56	30%	49,49
Tiotropium (Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 18 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>25</sup>	30 szt. (3 blist.po 10 szt. + HandiHaler)	05909990985128	103,14	108,30	102,56	ryczałt	21,92
Tiotropium (Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 18 µg/dawkę inhalacyjną)	30 szt. (3 blist.po 10 szt. + HandiHaler)	05909990985128	103,14	108,30	102,56	30%	49,49
Tiotropium (Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 18 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>25</sup>	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990985111	103,14	108,30	102,56	ryczałt	21,92
Tiotropium (Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 18 µg/dawkę inhalacyjną)	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990985111	103,14	108,30	102,56	30%	49,49
Tiotropium (Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>25</sup>	30 kaps.	05909991253998	85,31	89,58	102,56	ryczałt	3,20
Tiotropium (Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną)	30 kaps.	05909991253998	85,31	89,58	102,56	30%	30,77
Tiotropium (Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną) <sup>25</sup>	30 kaps. z inhalatorem	05909991254001	85,31	89,58	102,56	ryczałt	3,20
Tiotropium (Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną)	30 kaps. z inhalatorem	05909991254001	85,31	89,58	102,56	30%	30,77

Zał. 2. Uzgodniony projekt programu lekowego.

Zał. 3. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Fasentra (benralizumab) stosowanego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej

Kraków, 2021, Wersja 1.1.

Zał. 4. Analiza efektywności klinicznej dla leku Fasentra (benralizumab) stosowanego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej

., Kraków 2021, Wersja 1.1.

Zał. 5. Analiza ekonomiczna dla leku Fasentra (benralizumab) stosowanego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej

2021, Wersja 1.1.

Zał. 6. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Fasentra (benralizumab) stosowanego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej

Kraków 2021, Wersja 1.1.

- Załącznik 7. Analiza racjonalizacyjna dla leku Fasenra (benralizumab) stosowanego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej [redacted]  
[redacted], [redacted] Kraków, 2021, Wersja 1.1.
- Załącznik 8. Odpowiedź na pismo w sprawie wymagań minimalnych AOTMiT. [redacted], Kraków 2021, Wersja 1.1. Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.