

## Rekomendacja nr 44/2021

z dnia 19 kwietnia 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Fasentra (benralizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)”

**Prezes Agencji** rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego, bezpłatnie dla pacjenta, [REDACTED]  
pod warunkiem włączenia do istniejącego programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)” oraz pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w istniejącym programie lekowym B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)” w istniejącej grupie limitowej pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii została przeprowadzona na podstawie kilku badań, w tym m.in. 4 RCT (ANDHI, SIROCCO CALIMA oraz ZONDA) porównujących efektywność kliniczną benralizumabu (BEN) z grupą kontrolną, stosującą standardowe leczenie przeciwastmatyczne (SoC).

Należy podkreślić, że w żadnym z odnalezionych badań w publikacjach pełnotekstowych nie przedstawiono wyników dla populacji zgodnej z wnioskowaną. Przeprowadzenie analizy było możliwe jedynie na podstawie zbliżonych podgrup, ocenianych w analizowanych badaniach, przy czym część wyników pochodzi z niepublikowanych danych. [REDACTED]

[REDAKTOWANE]

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. 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 – ból głowy, zapalenie gardła oraz reakcja w miejscu iniekcji.

W populacji pacjentów spełniających jednocześnie kryteria astmy alergicznej IgE-zależnej oraz eozynofilowej jako komparator dodatkowy dla ocenianej interwencji przyjęto omalizumab (OMA). Jednak nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania BEN vs. OMA. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną, czyli standardowe leczenie przeciwastmatyczne (SoC) na podstawie [REDAKTOWANE] dostarczonych przez wnioskodawcę oraz odnalezionych dowodów naukowych.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie benrolizumabu w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej.

[REDAKTOWANE]

Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio, ICUR) dla porównania benralizumab vs leczenie standardowe, z perspektywy NFZ wyniósł [REDAKTOWANE] i 154,2 tys. PLN/QALY w wariancie z RSS, [REDAKTOWANE]

## Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy

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

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne pod warunkiem dalszego pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Ponadto mając na uwadze, że [redacted] zasadne wydaje się objęcie finansowaniem w ramach istniejącego programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz 1 ml, kod GTIN: 05000456059213, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05000456031516, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted],

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: w ramach programu lekowego, poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, [redacted]  
Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Benralizumab jest obecnie objęty refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.44 w terapii dorosłych pacjentów z astmą eozynofilową z poziomem eozynofilów powyżej 350 komórek na mikrolitr. Aktualny wniosek dotyczy stosowania leku Fasenra w nowym programie lekowym w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej [redacted]

## 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. 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.

Ze względu na etiologię wyróżnia się: astmę alergiczną – zewnątrzpochodną (jeśli udowodniono udział immunoglobuliny E w patogenezie astmy, jest ona określana mianem astmy IgE zależnej) oraz astmę niealergiczną – wewnątrzpochodną, w której nie udaje się wykryć udziału znanych alergenów i udziału swoistych IgE w wyzwalaniu objawów choroby.

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

Klasyfikacji astmy ze względu na stopień nasilenia choroby dokonuje się retrospektywnie w zależności od poziomu leczenia wymaganego do kontrolowania objawów i zaostrzeń u pacjentów. Nasilenie astmy może się zmieniać na przestrzeni miesięcy i lat. W wytycznych Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 wyróżniono 3 poziomy nasilenia astmy: łagodną, umiarkowaną i ciężką, które do kontroli objawów choroby wymagają stosowania leczenia odpowiednio w: 1 - 2. stopniu, 3. stopniu oraz 4-5. stopniu.

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 przeciwzapalnie (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.

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

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują leczenie biologiczne jako terapię dodatkową (add-on) w leczeniu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej. Jako opcje terapeutyczne, w zależności od mechanizmu działania wytyczne wymieniają: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab oraz dupilumab. Omalizumabu (przeciwciało anti-IgE) rekomendowany jest w terapii pacjentów z ciężką postacią astmy alergiczej, natomiast benralizumab, mepolizumab i reslizumab (przeciwciała anti-IL5) zalecane są w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej.

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 znajdują się omalizumab, mepolizumab i benralizumab, dostępne w ramach programu lekowego (PL) B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”. [redacted]

[redacted] nie mogą być aktualnie leczeni mepolizumabem lub benralizumabem z uwagi na kryteria kwalifikacji (dla chorych z eozynofilią  $\geq 350$  komórek/ $\mu\text{l}$ ).

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 B.44.

Doraźna oraz długotrwała terapia kontrolująca przebieg choroby jest refundowana w populacji całkowitej pacjentów z astmą oskrzelową (w tym dorosłych z ciężką astmą eozynofilową z eozynofilią od  $\geq 150$  do  $< 350$  komórek/ $\mu\text{l}$ , przyjmujących przewlekle doustne glikokortykosteroidy). Wśród terapii stosowanych doraźnie refundowane są: krótkodziałające  $\beta$ -mimetyki, leki przeciwocholinergiczne oraz doustne glikokortykosteroidy. W ramach długotrwałej terapii kontrolującej przebieg choroby refundacją w Polsce objęte są:  $\beta$ -mimetyki długodziałające, wziewne glikokortykosteroidy, leki przeciwocholinergiczne 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.).

Wnioskodawca jako główny komparator dla ocenianej interwencji wybrał leczenie standardowe (ang. Standard of Care, 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 przyjęto 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.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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 $\alpha$ ).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Fasenna, lek jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ -mimetykami.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Fasenna.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które*

w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 14 publikacji odnoszących się do stosowania benrolizumabu w leczeniu astmy, w tym:

- 4 badania z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem:
  - ANDHI (publikacja Harrison 2020) - Typ hipotezy: superiority. Okres obserwacji: 24 tygodnie. Liczba pacjentów Grupa BEN: 427, Grupa PLC: 229. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook oceniono jako niskie we wszystkich domenach,
  - SIROCCO (publikacja Bleecker 2016) – Typ hipotezy: superiority. Okres obserwacji: 48 tyg. od randomizacji. Liczba pacjentów Liczba pacjentów BEN Q4W: 399, BEN Q8W: 398, PLC: 407. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook oceniono jako nieokreślone w domenie błąd utraty i niskie w pozostałych domenach,
  - CALIMA (publikacja FitzGerald 2016) - Typ hipotezy: superiority. Okres obserwacji: 56 tyg. od randomizacji. Liczba pacjentów BEN Q4W: 425, BEN Q8W: 441, PLC: 440. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook oceniono jako nieokreślone w domenie błąd utraty i niskie w pozostałych domenach,
  - ZONDA (publikacja Nair 2017) - Typ hipotezy: superiority. Okres obserwacji: 28 tygodni od randomizacji. Liczba pacjentów Liczba pacjentów BEN Q4W: 72, BEN Q8W: 73, PLC: 75. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook oceniono jako niskie we wszystkich domenach;
- 1 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) - Typ hipotezy: nie określono. Okres obserwacji: maks. 68 (pacjenci pełnoletni) lub 120 (chorzy w wieku 12-17 lat) tygodni. Liczba pacjentów BEN Q4W: 783, BEN Q8W: 793;
- 2 zintegrowane, dwuletnie analizy danych z badań: ZONDA i BORA (publikacja Bourdin 2019) oraz z badań: SIROCCO, CALIMA i BORA (publikacja Fitz-Gerald 2019);
- 6 dodatkowych 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 obserwacyjne badanie przekrojowe (cross-sectional), prowadzone 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).

Badanie jednoramienne BORA oraz badanie rzeczywistej praktyki klinicznej zostały ocenione na 8/8 pkt w skali NICE.

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-229, 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, wnioskodawca (będący jednocześnie jednym ze sponsorów odnalezionych badań RCT) dostarczył wyniki dodatkowej, badań SIROCCO, CALIMA, ZONDA oraz ANDHI w populacji dokładnie opowiadającej populacji, o którą planowane jest poszerzenie programu lekowego.

W wyniku wyszukiwania badań dotyczących dodatkowego 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).

W badaniach włączonych do analizy wykorzystano następujące skale medyczne:

- AQLQ-S – ustandaryzowany kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire). Kwestionariusz składający się z 32 pytań dotyczących jakości życia z astmą, przeznaczony do pomiaru zaburzeń czynnościowych w astmie. Każde pytanie oceniane jest w 7-punktowej skali – 1 całkowicie ograniczona aktywność/problemy przez cały czas; 7 – brak ograniczeń w aktywności/brak problemów, na podstawie doświadczeń z ostatnich 2 tygodni. Ogólny wynik AQLQ-S to średnia z odpowiedzi na wszystkie 32 pytania. Im wyższy wynik tym mniejsze nasilenie objawów. Za minimalną istotną klinicznie różnicę uznaje się zmianę punktacji o 0,5 pkt. dla wyniku ogółem i w poszczególnych domenach.
- ACQ-7, ACQ- – Kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ang. Asthma Control Questionnaire), składający się z 7 pytań (5 dotyczących oceny objawów, 1 dotyczący stosowania terapii ratunkowej oraz 1 dotyczący FEV1). Pytania 1–5 ocenia się w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza całkowitą kontrolę objawów, natomiast 6 – całkowity brak kontroli. Pytanie 6 oceniane jest w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza brak stosowania terapii ratunkowej, natomiast 6 – >16 zainhalowań terapii ratunkowej przez większość dni. Pytanie 7 - ocena badaczy w oparciu o badanie spirometryczne. ACQ- 6 – Stanowi skrócony kwestionariusz ACQ-7. Obniżenie wyniku ACQ o  $\geq 0,5$  pkt. względem wartości wyjściowej (spadek o  $\geq 0,5$  pkt.) uznawany jest za minimalną istotną klinicznie różnicę (MCID).

W ocenie zastosowano następujące parametry statystyczne:

- MD – różnica średnich (ang. mean difference).

### Skuteczność

#### Porównanie porównanie BEN vs. SoC oraz porównanie pośrednie benralizumabu z omalizumabem (BEN vs. OMA) – na podstawie opublikowanych danych

W niniejszej rekomendacji poniżej przedstawiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych:

- 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 (z wyjątkiem populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do leczenia omalizumabem, cechującą się eozynofilią  $< 300$  komórek/ $\mu$ l).

- 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.

- Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela

Wyniki po stronie benralizumabu wskazywały na brak istotnych różnic w zmianie FEV1 w porównaniu do standardowej terapii w ramach każdej z opisywanych populacji.

Z kolei wyniki dla omalizumabu wskazywały na istotne zwiększenie wartości FEV1 po zastosowaniu omalizumabu względem standardowego leczenia.

- Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ

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.



- Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ

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 również 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.

- Zmniejszenie zużycia doustnych kortykosteroidów oraz zakończenie terapii doustnymi kortykosteroidami

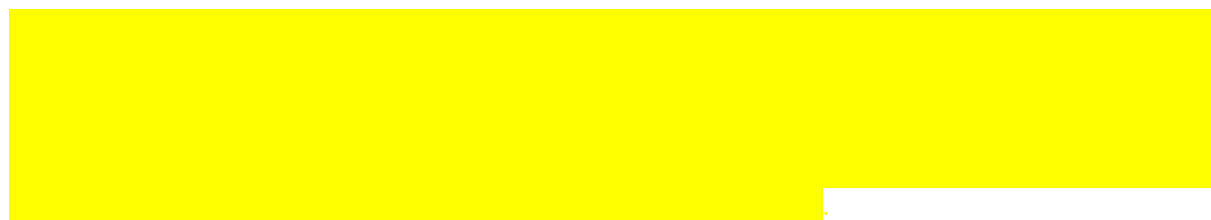
Zarówno benralizumab, jak i omalizumab pozwalały na zmniejszenie stosowania doustnych OCS w porównaniu ze standardową terapią, ale efekt w przypadku omalizumabu był większy i istotny statystycznie.

### *Bezpieczeństwo*

W analizie bezpieczeństwa zestawiono wyniki porównania benralizumabu do standardowej terapii oraz wyniki porównania pośredniego benralizumab+SoC vs omalizumab, przeprowadzonej przez wspólną grupę referencyjną PLC+SoC.

W odniesieniu do benralizumabu wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące bezpieczeństwa dla całej ocenianej populacji badań SIROCCO oraz CALIMA (w miarę możliwości wykorzystano wynik metaanalizy tych badań). W przypadku omalizumabu także skorzystano z danych dla całej ocenianej populacji (metaanaliza Chaney 2010, EXALT, EXTRA, INNOVATE oraz QUALITX). Populację najbardziej odpowiadającą wnioskowanej stanowiła ogólna populacja badań SIROCCO oraz CALIMA.

W porównaniu ze standardową terapią, po stronie benralizumabu obserwowano istotnie zwiększone ryzyko pojawienia się zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AEs) 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 vs SoC.



### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

#### *Analiza wyników efektywności praktycznej*

W odnalezionym badaniu skuteczności praktycznej Padilla-Galo 2020 po 6 miesiącach terapii benralizumabem:

- średnia punktacja testu kontroli astmy (ACT) zwiększyła się z 13,9 do 21 pkt, ( $p < 0,001$ );
- zwiększył się odsetek chorych, u których stwierdzono wystarczającą kontrolę astmy – odpowiednio 4,8% do 81% pkt, ( $p < 0,001$ );
- odsetek chorych, którzy wymagali przewlekłego leczenia kortykosteroidami zmniejszył się istotnie ( $p = 0,008$ ) z 40% na początku próby do 19%;
- średnia dzienna dawka podawanego doustnie prednizonu zmniejszyła się znamienne z 19,6 do 5 mg/dzień, ( $p = 0,007$ );
- średnia dzienna dawka budezonidu lub jego równoważnika uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu z 956 do 714  $\mu\text{g}$ /dzień, ( $p = 0,001$ );
- istotnie poprawiła się czynność płuc – średnia wartość FEV1 zwiększyła się z 64,3% do 76%, ( $p < 0,001$ );
- redukcji uległo średnie stężenie FeNO (z 61,5 do 27,8 ppb,  $p < 0,001$ );
- redukcji uległa średnia liczba eozynofili (z 757,2 do 15,2 komórek/ $\mu\text{l}$ ,  $p < 0,001$ ).

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa w badaniu 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.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL Fasentra najczęściej zgłaszane działania niepożądane w czasie leczenia to ból głowy (8%) i zapalenie gardła (3%), zgłaszano także reakcje anafilaktyczne.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych odnaleziono następujące informacje odnoszące się do wnioskowanej technologii:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji.
- 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)

Odnaleziono 2 komunikaty, w których zasygnalizowano ryzyko wystąpienia zapalenia płuc oraz wskazano na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej przy aktualizacji charakterystyki produktu leczniczego.

- Food and Drug Administration (FDA) - odnaleziono komunikat na temat zgłoszeń poważnego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez bazę Adverse Event Reporting System (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.

Ponadto, w bazie Adverse Event Reporting System (FAERS) 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 podskórnej (n = 384, 19,7%).

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%).

#### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- 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. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie benralizumabu z omalizumabem przez wspólną grupę referencyjną, czyli standardowe leczenie przeciwastmatyczne (SoC) na podstawie [redacted] dostarczonych przez wnioskodawcę oraz odnalezionych dowodów naukowych. Zatem wyniki porównania pośredniego z komparatorem należy traktować z ostrożnością – porównanie nie daje bezpośredniego obrazu stosunku efektu do ryzyka benralizumabu względem komparatora.

- W żadnym z odnalezionych badań w publikacjach pełnotekstowych nie przedstawiono wyników dla populacji zgodnej z wnioskowaną, przeprowadzenie analizy było możliwe jedynie na podstawie zbliżonych podgrup, ocenianych w analizowanych badaniach, przy czym część wyników pochodzi z niepublikowanych danych. [redacted]

- 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.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Celem analizy ekonomicznej (AE) jest ocena opłacalności stosowania benralizumabu (produkt leczniczy Fasentra) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową [REDAKTOWANE]. Dla porównania benralizumabu (BEN) z leczeniem standardowym (ang. standard of care, SoC), obejmującym stosowanie:

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

przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis, CUA)

Natomiast w przypadku części wnioskowanej populacji (u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą oskrzelową, u których będą występować cechy zarówno astmy alergicznej IgE-zależnej jak i eozynofilowej) przeprowadzono porównanie benrolizumabu z omalizumabem przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów (ang. cost minimisation analysis, CMA).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) (perspektywę wspólną NFZ+pacjenta przyjęto jako tożsamą z perspektywą NFZ),
- horyzont czasowy dożywotni (46-letni) dla CUA, dwuletni w CMA,
- uwzględnienie kosztów: leków (benralizumabu, doustnych kortykosteroidów), leczenia standardowego (pozostałe leki, wizyty ambulatoryjne, rehabilitacja), monitorowania i diagnostyki w programie lekowym, administracji leczenia, związanych z epizodami zaostrzeń, leczenia powikłań astmy.

#### Analiza kosztów użyteczności (CUA) - porównanie BEN vs SoC

[REDAKTOWANE]  
Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio, ICUR) dla porównania benralizumab vs leczenie standardowe, z perspektywy NFZ wyniósł [REDAKTOWANE] i 154,2 tys. PLN/QALY w wariancie z RSS, [REDAKTOWANE]

natomiast wartości z uwzględnieniem RSS znajdują się poniżej progu opłacalności.

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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

#### Analiza minimalizacji kosztów (CMA) - porównanie BEN vs omalizumab

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy

[REDACTED]

Dla porównania BEN vs SoC wnioskodawca przeprowadził deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

[REDACTED]

Dla porównania BEN z omalizumabem przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne dawkowanie i liczę podań omalizumabu, alternatywne [REDACTED] oraz odsetek pacjentów przerywających leczenie biologiczne po 1 roku terapii.

[REDACTED]

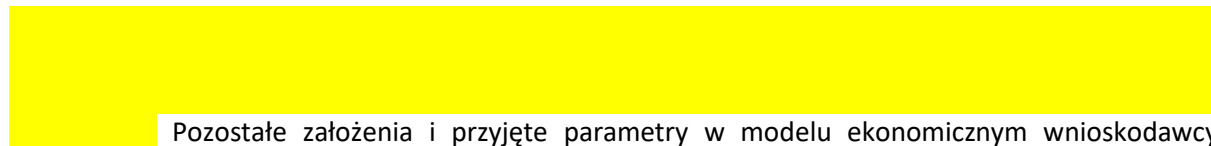
### Ograniczenia

Należy zaznaczyć, że ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewność oszacowań analizy ekonomicznej.

Ponadto, w modelu ekonomicznym wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości zawieszenia leczenia BEN po upływie 24 miesięcy i możliwości 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 przeprowadzonej analizy.

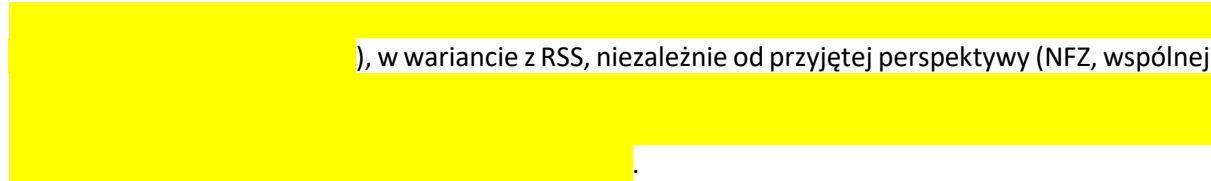


### Obliczenia własne Agencji



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

Zgodnie z obliczeniami Agencji uwzględnienie nowego RSS wyłącznie w populacji wnioskowanej (tj.



), w wariantach z RSS, niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej)

W przypadku porównania BEN vs omalizumab, uwzględnienie nowego RSS wyłącznie w populacji wnioskowanej (tj.



w wariantach z RSS,

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku*

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z odnalezieniem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet (AWB) w przypadku podjęcia decyzji dotyczącej wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Fasentra (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)”, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie przedstawiano oszacowań z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) uzasadniając, że koszty świadczeniobiorców są znikome w stosunku do kosztów terapii biologicznych oraz są stosowane w każdej ze strategii opcjonalnych. Oszacowania przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (od 1 listopada 2021 r. do 31 października 2023 r.). Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej w programie lekowym (leków, podania leków, diagnostyki i monitorowania), w ramach leczenia standardowego (SoC) oraz koszty leczenia zaostrzeń astmy. Liczebność populacji docelowej oszacowano na pacjentów w I oraz pacjentów w II roku analizy.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki oszacowań scenariuszy skrajnych oraz przetestowano wybrane założenia i parametry uwzględnione w analizie podstawowej.



### Ograniczenia

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

### Obliczenia własne Agencji

Ponadto, w związku z wątpliwościami Agencji odnośnie zaimplementowania warunków RSS w modelach AE i AWB wnioskodawcy, zdecydowano się przedstawić obliczenia własne Agencji.

W ramach obliczeń własnych

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

Zgodnie z wynikami oszacowań, uwzględnienie nowego RSS wyłącznie w populacji wnioskowanej (tj.

w wariancie z RSS powoduje

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do programu lekowego

Eksperti kliniczni zgłosili następujące uwagi w odniesieniu do poszczególnych elementów wnioskowanego programu lekowego:

- Kryteria kwalifikacji – w ocenie eksperta ocenie proponowane zmiany są zasadne, ale powinny dotyczyć wyłącznie programu lekowego już funkcjonującego o 2012 roku. Zasadna jest zmiana zapisu,
- Czas leczenia w programie – zdaniem eksperta czas leczenia w programie powinien określać lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki benralizumabu leczenie powinno być zawieszono w sytuacji, jeśli lekarz podejmie taką decyzję.

W przypadku pozostałych elementów programu (kryteria wyłączenia, badania przy kwalifikacji do leczenia, monitorowanie leczenia, monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia) eksperci kliniczni uznali zapisy wnioskowanego programu lekowego za poprawne i korespondujące z dotychczasowym programem lekowym.

Ponadto, wg jednego z ekspertów wnioskowane zmiany w programie lekowym leczenia ciężkiej astmy odpowiadają na potrzebę objęcia leczeniem szczególnej grupy chorych,

. 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,

programu lekowego o tę niewielką, 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.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Podsumowując, rozwiązanie zaproponowane w analizie racjonalizacyjnej umożliwia wygenerowanie oszczędności przewyższających wydatki płatnika publicznego związane z refundacją produktu Fasena.

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

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne PTA 2019 (polskie)
- Global Initiative for Asthma GINA 2020 (międzynarodowe)
- European Respiratory Society/American Thoracic Society ERS/ATS 2020 (europejskie/amerykańskie)
- National Centre for Pharmacoeconomics NACA 2020 (australijskie)
- Asthma and Respiratory Foundation New Zealand ARFNZ 2020 (nowozelandzkie)
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network BTS/SIGN 2019 (brytyjskie)
- Canadian Thoracic Society CTS 2017 (kanadyjskie).

Podsumowując, w odnalezionych wytycznych, leczenie biologiczne wskazywane jest jako terapia dodatkowa (add-on) w leczeniu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej. W rekomendacjach, w zależności od mechanizmu działania, wyróżnia się omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab oraz dupilumab. Zastosowanie omalizumabu (przeciwciało anty-IgE) rekomendowane jest w terapii pacjentów z ciężką postacią astmy alergiczej. Natomiast benralizumab, mepolizumab i reslizumab (przeciwciała anty-IL5) zalecane są w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej. Wytyczne na ogół nie wskazują progów odcięcia poziomu eozynofilii we krwi obwodowej, które predysponują do wdrożenia leczenia konkretną cząsteczką. Jedynie w dokumentach ERS/ATS 2020 oraz CTS 2017 odniesiono się do progowego poziomu eozynofilii we krwi ( $\geq 300/\mu\text{l}$  eozynofilii we krwi obwodowej), przy którym 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, w tym:

4 rekomendacje pozytywne

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2020 oraz 2018 (Australia)
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2019 (Wielka Brytania)
- Scottish Medicines Consortium SMC 2019 (Szkocja)

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2019 (Kanada).

#### 2 rekomendacje niejednoznaczne

- National Centre for Pharmacoeconomics NCPE 2020 (Irlandia)
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG 2018 (Niemcy).

W 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. W rekomendacji kanadyjskiej i szkockiej odniesiono się do liczby eozynofili w krwi obwodowej odpowiadających ocenianemu wskazaniu, [REDAKTOWANE]. W rekomendacjach kanadyjskich zwraca się uwagę, iż pacjent jednocześnie musi spełniać kryterium dodatkowego leczenia podtrzymującego doustnymi kortykosteroidami (OCS).

Odnaleziono także informacje nowozelandzkie Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2020), w których zaznaczono, że produkt leczniczy Fasenna (benralizumab) jest obecnie w trakcie oceny we wskazaniu dotyczącym leczenia ciężkiej postaci astmy eozynofilowej. W wytycznych walijskich All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2017) wskazano, iż produkt leczniczy Fasenna (benralizumab) spełnił kryteria wyłączenia z oceny przez AWMSG z uwagi na analizę NICE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Fasenna w obu postaciach (ampułko-strzykawka oraz wstrzykiwacz) [REDAKTOWANE]

#### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.01.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1307.2020.12.MN PLR.4500.1308.2020.12.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Fasenna (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz 1 ml, kod GTIN: 05000456059213; Fasenna (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05000456031516, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 44/2021 z dnia 12 kwietnia 2021 roku w sprawie oceny leku Fasenna (benralizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)”.

#### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2021 z dnia 12 kwietnia 2021 roku w sprawie oceny leku Fasenna (benralizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)”.

2. Raport nr OT.4231.2.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Fasenra (benralizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)”, data ukończenia: 01.04.2021 r.