



Rekomendacja nr 136/2023

z dnia 30 listopada 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tezspire (tezepelumab)

**w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężką postacią
astmy (ICD-10: J45, J82)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tezspire, tezepelumab, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 210 mg, 1, amp.-strzyk. 1,91 ml, GTIN: 05000456076166 w ramach programu lekowego B.44. „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”, pod warunkiem obniżenia kosztu leku

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy włączenia tezepelumab (TEZ) do ww. programu lekowego w leczeniu pacjentów z chorych z ciężką postacią astmy. Aktualnie pacjenci otrzymują leczenie omalizumabem (OMA), mepolizumabem (MEP), benralizumabem (BEN) oraz dupilumabem (DUP) w programie lekowym B.44.

Analizę kliniczną oparto o wyniki metanaalzy badań PATHWAY oraz NAVIGATOR dla porównania TEZ vs SoC (leczenie standardowe). Natomiast dla porównania TEZ z komparatorami, tj. OMA, MEP, BEN, DUP przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator (SoC).

Wyniki metaanalzy badań w grupie leczonych TEZ w porównaniu do SoC wskazują na istotną statystycznie niższą roczną częstość zaostrzeń astmy (AAER), również w populacji pacjentów z wyjściowo wysoką dawką ICS oraz niższą częstość zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji. Odnotowano także istotnie statystycznie różnice na korzyść TEZ w zakresie średniej zmiany wartości parametru FEV1 oraz średniego wyniku w skali ACQ-6 i w skali AQLQ.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego z lekami biologicznymi wskazują na zbliżoną skuteczność tezepelumabu z komparatorami.

Niemniej analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami.

Przedstawione wyniki porównań pośrednich cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie.

Przedstawiona analiza kosztów użyteczności wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Tezpire w miejsce leczenia standardowego jest [redacted]. Natomiast analiza minimalizacji kosztów wykazała, że przy uwzględnieniu RSS, stosowanie TEZ jest [redacted] w porównaniu do dupilimumabu i omalizumabu oraz [redacted] z benralizumabem oraz [redacted] w porównaniu z mepolizumabem. W przypadku nie uwzględnienia RSS tezepelumab jest [redacted] od wszystkich terapii.

Wg oszacowań analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją produktu Tezpire będzie wiązać się [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego [redacted].

Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, a także udziału technologii opcjonalnych, co nie pozwala w pełni wnioskować o wielkości efektu zdrowotnego, ekonomicznego oraz dodatkowych wydatków we wnioskowanej populacji.

Biorąc pod uwagę liczbę technologii lekowych stosowanych w programie, potrzeba zdrowotna jest zaspokojona, więc ewentualna refundacja jest zasadna [redacted] [redacted] zapewniającego, że Tezpire jest opłacalny względem najtańszej alternatywnej terapii (w pierwszej kolejności można się odnieść do SoC).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tezpire, tezepelumab, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 210 mg, 1, amp.-strzyk. 1,91 ml, GTIN: 05000456076166; proponowana cena zbytu netto: [redacted];

w programie lekowym: „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. [redacted]

Problem zdrowotny

Astma (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.

Klasyfikacje ciężkości i kontroli astmy zgodnie z definicją GINA (ang. *Global Initiative for Asthma*):

- postać łagodna choroby dotyczy chorych z dobrze kontrolowaną astmą leczoną w stopniu 1. lub 2.
 - doraźne stosowanie GKS wziewnych (formoterol) lub stosowanych podtrzymująco niskich dawek GKS wziewnych i doraźnie stosowanych SABA (ang. *short-acting β -agonists*);

- postać umiarkowana astmy jest dobrze kontrolowana przy zastosowaniu leczenia stopnia 3. lub 4. stopnia wg GINA – np. niskich dawek wziewnych GKS-LABA (ang. *long-acting β agonist*);
- postać ciężka – astma oskrzelowa niekontrolowana pomimo stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z długodziałającymi β -agonistami (LABA) lub wymagająca zastosowania takiego leczenia w celu osiągnięcia kontroli choroby.

Odsetek pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą szacowany jest na poziomie ok. 5%.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne jako standardowe postępowanie wśród pacjentów z ciężką postacią astmy oskrzelowej w leczeniu przewlekłym wskazują na stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów oraz długodziałających β 2-mimetyków, a także w przypadku konieczności zastosowanie doustnych glikokortykosteroidów. Ponadto jako terapię dodatkowe do leczenia standardowego (SoC, ang. *standard of care*) wymienia się leczenie biologiczne (tezepelumab, omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab) oraz leczenie niebiologiczne: LAMA, azytromycyna, GKS doustne w niskich dawkach. Wśród pozostałych metod terapeutycznych wyróżnia się możliwość przeprowadzenia termoplastyki oskrzeli.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. obecnie w leczeniu astmy oskrzelowej finansowane są:

- do stosowania w leczeniu doraźnym:
 - β -mimetyki krótkodziałające – fenoterol, salbutamol;
 - leki przeciwcholinergiczne – ipratropium;
 - doustne glikokortykosteroidy – prednizon, prednizolon, metyloprednizolon;
- kontrolujące przebieg choroby:
 - β -mimetyki długodziałające, tzw. LABA (ang. *long-acting β -agonists*) – formoterol, salmeterol;
 - wziewne glikokortykosteroidy – budezonid, cyklezonid, flutykazon;
 - leki przeciwcholinergiczne, leki przeciwleukotrienowe tzw. LTRA – montelukast;
 - długodziałający antagoniści muskarynowi, tzw. LAMA – tiotropium;
 - preparaty złożone – budezonid z formoterolem, flutykazon z salmeterolem, beklometazon z formoterolem, indakaterol z mometazonem, indakaterol z bromkiem glikopironium i mometazonem fenoterol z ipratropium;
- immunomodulujące:
 - leki biologiczne – w programie lekowym B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82): benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem, omalizumabem,
 - metyloksantyny – teofilina.

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji wybrał:

- w populacji chorych z ciężką astmą niekwalifikujących się do leczenia biologicznego: leczenie standardowe (SoC) +/- placebo;
- w populacji chorych z ciężką postacią astmy obecnie kwalifikujących się do leczenia biologicznego: omalizumab (OMA), mepolizumab (MEP), benralizumab (BEN), dupilumab (DUP).

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym (IgG2 λ) skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), uniemożliwiającym jej interakcję z heterodimerycznym receptorem dla TSLP.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tezspire jest wskazany w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Tezspire (tezepelumab) zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego.

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.

Do analizy oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu (TEZ) włączono 64 badania pierwotne, w tym:

- 6 badań porównujących TEZ vs PLC: PATHWAY, CASCADE, NAVIGATOR, SOURCE, DESTINATION, NOZOMI;
- 13 badań porównujących OMA vs PLC: Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX;
- 3 badania porównujące MEP vs PLC: MENSA, MUSCA, SIRIUS;
- 6 badań porównujących BEN vs PLC: ALIZE, ANDH, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA;
- 3 badania porównujące DUP vs PLC: QUEST, VENTURE, Wenzel 2016.

Charakterystyki poszczególnych badań zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy.

Porównanie tezepelumabu z terapią standardową oparto w szczególności o badania NAVIGATOR oraz PATHWAY.

Dla porównania TEZ z komparatorami (omalizumabem, mepolizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem) przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – standardową terapię (SoC).

Skuteczność kliniczna

TEZ vs SoC

Metaanaliza wyników badań NAVIGATOR oraz PATHWAY wykazała istotnie statystyczne różnice na korzyść TEZ w porównaniu do SoC w zakresie:

- rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER, ang. *annualized asthma exacerbation rate*) – stosunek częstości wynosił 0,42 (95%CI: 0,36; 0,50);
- rocznej częstości zaostrzeń (AAER) w populacji pacjentów z wyjściowo wysoką dawką glikokortykosteroidów wziewnych (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) – RR=0,38 (95%CI: 0,32; 0,47);
- częstości zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji – RR=0,15 (95%CI: 0,08; 0,30);
- średniej zmiany wartości parametru FEV1 – MD=0,13 (95%CI: 0,09; 0,17);
- średniego wyniku w skali ACQ-6¹: MD=-0,32 (95%CI: -0,44; -0,21);
- średniego wyniku w skali AQLQ²: MD=0,31 (95%CI: 0,19; 0,44).

W badaniu SOURCE w populacji ITT w zakresie zmniejszenia dawki doustnych glikokortykosteroidów (OCS, ang. *Oral Corticosteroids*) nie stwierdzono istotnych różnic między grupami tezepelumabu i terapii standardowej.

TEZ vs leki biologiczne (BEN, MEP, DUP, OMA)

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało istotnie statystyczne różnice na korzyść TEZ dla porównania TEZ vs OMA w zakresie:

- rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER) – stosunek częstości wynosił 0,63 (95%CI: 0,39; 0,93);
- rocznej częstości zaostrzeń (AAER) w populacji pacjentów z wyjściowo wysoką dawką glikokortykosteroidów wziewnych (ICS) – stosunek częstości wynosił 0,58 (95%CI: 0,34; 0,92);
- częstości zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji - stosunek częstości wynosił 0,34 (95%CI: 0,13; 0,84).

W porównaniu z pozostałymi komparatorami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Ponadto nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla wszystkich porównań w pozostałych analizowanych punktach końcowych tj.: FEV1, ACQ, AQLQ, SGRQ³.

Metaanaliza wykazała, że w przypadku:

- rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER) (SUCRA=83,6%), rocznej częstości zaostrzeń (AAER) w populacji pacjentów z wyjściowo wysoką dawką ICS (SUCRA=89,6%) oraz częstości zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji (SUCRA=96,4%) w rankingu terapii TEZ zajął 1. miejsce;
- średniej zmiany wartości parametru FEV1 w rankingu terapii TEZ zajął 3. miejsce (SUCRA=58,7%). Wyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszymi dotyczyło DUP 300 oraz DUP 200;
- średniego wyniku w skali ACQ w rankingu terapii TEZ zajął 4. miejsce (SUCRA=50,7%). Wyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszymi dotyczyło OMA, MEP oraz DUP 200;

¹ Skala ACQ (ang. *Asthma Control Questionnaire*) to narzędzie numeryczne służące do oceny stopnia kontroli objawów astmy. Zakres punktów w skali ACQ zawiera się pomiędzy 0-6, a wyższe wartości wskazują na gorszą kontrolę choroby. Uzyskanie 0,0 – 0,75 punktów klasyfikuje się jako astma dobrze kontrolowana, z kolei punktacja w zakresie 0,75-1,5 to tzw. „szara strefa”. Minimalna zmiana istotna klinicznie wynosi 0,5 (GINA 2020).

² Kwestionariusz AQLQ (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*) składa się z zestawu 32 pytań pogrupowanych w domeny oceniające różne aspekty astmy: ograniczenia aktywności, objawy, funkcjonowanie emocjonalne oraz ekspozycję na czynniki środowiskowe. Pacjenci ustosunkowują się do zadanego pytania, wybierając jedną z 7 możliwych odpowiedzi, odzwierciedlających stopień natężenia analizowanego aspektu astmy, a każdej z nich przypisana jest wartość punktowa – od 7 (brak upośledzenia, najlepszy wynik) do 1 (największe upośledzenie, najgorszy wynik). Ogólny wynik jest średnią punktacji ze wszystkich pytań.

³ Kwestionariusz SGRQ (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*) służy do pomiarów jakości życia zależnej od zdrowia u pacjentów z chorobami, przebiegającymi z obturacją dróg oddechowych. Zawiera on 76 pytań przedstawionych w 3 skalach: objawy, aktywność i wpływ na życie, z których oblicza się pojedynczy wynik (niezależny od pacjenta i badania)

- średniego wyniku w skali AQLQ w rankingu terapii TEZ zajął 2. miejsce (SUCRA=50,6%). Wyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszymi dotyczyło OMA.;
- średniego wyniku w skali SGRQ w rankingu terapii TEZ zajął 3. miejsce (SUCRA=46,7%). Wyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszymi dotyczyło BEN oraz MEP.

Bezpieczeństwo

TEZ vs SoC

Metanaliza wyników badań NAVIGATOR oraz PATHWAY wykazała istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA w porównaniu do SoC w odniesieniu do:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *Serious Adverse Events*): RR=0,72 (95% CI: 0,52; 0,97);
- ryzyka nasilenie objawów astmy: RR=0,52 (95%CI: 0,37; 0,67);
- ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych: RR=0,68 (95CI: 0,50; 0,93);
- ryzyka wystąpienia zapalenia zatok: RR=0,48 (95% CI: 0,28; 0,81).

W pozostałych punktach końcowych nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z terapią standardową.

TEZ vs leki biologiczne (BEN, MEP, DUP, OMA)

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało istotnie statystyczne różnice na korzyść TEZ w zakresie:

dla porównania TEZ vs DUP 300

- częstości wystąpienia SAE: OR=0,57 (95%CI: 0,35; 0,93);

dla porównania TEZ vs BEN

- wystąpienia SAE związanych z zaostrzeniem astmy: OR = 0,49 (95% CI: 0,25; 0,91).

W pozostałych punktach końcowych nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z żadnym z komparatorów.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Tezspire do najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia były bóle stawów (3,8%) i zapalenie gardła (4,1%).

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami, w związku z czym ocenę skuteczności dla TER w porównaniu z pozostałymi lekami biologicznymi oparto o wyniki metaanalizy sieciowej,
- na wnioskowanie NMA wpływać może jakość metodologiczna badań włączonych do analizy oraz błąd systematyczny związany z procesem randomizacji czy raportowaniem (ang. *reporting bias*) i wybór kryteriów włączenia chorych do badań;
- odnotowano różnice między badaniami w okresie obserwacji, dla którego podawano wyniki (od 12 do 64 tygodni). Ponadto poszczególne badania różniły się pod względem podejścia do analizy zaostrzeń.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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 190 380 zł (3 x 63 460 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono:

- dla porównania TEZ vs SoC analizę użyteczności kosztów (CUA),
- dla porównania TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Przyjęto dożywni horyzont czasowy dla CUA oraz dwuletni dla przeprowadzonej analizy CMA.

Porównania przeprowadzono:

- dla porównania TEZ vs SoC z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta);
- dla porównania TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA z perspektywy NFZ.

Uwzględniono koszty leków biologicznych, koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym, koszty podania leków, koszty doustnych kortykosteroidów, koszty leczenia standardowego, koszty związane z epizodami zaostrzeń, koszty zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem OCS, koszty stanów zdrowia.

Uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy:

- stosowanie TEZ w miejsce SoC jest [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartość ICUR [redacted] Oszacowane wartości znajdują się [redacted] progu opłacalności;
- stosowanie TEZ jest:

- z BEN;
 - od MEP – różnica kosztów: [redacted]
 - od:
 - DUP - różnica kosztów [redacted]
 - OMA – różnica kosztów: [redacted]
- [redacted] od:
- BEN – różnica kosztów: [redacted]
 - MEP – różnica kosztów [redacted]
 - DUP – różnica kosztów: [redacted]
 - OMA – różnica kosztów: [redacted]

Przy oszacowanej wartości ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku dla porównania TEZ vs. SoC wynosi [redacted]

Ceny maksymalne dla porównania z terapiami biologicznymi, wyrażone jako cena zbytu netto, wyniosły:

- vs. BEN: [redacted]
- vs. MEP: [redacted]
- vs. DUP: [redacted]
- vs. OMA: [redacted].

[redacted], oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla porównania z SoC i MEP, [redacted] dla porównania z BEN oraz [redacted] dla porównania z DUP i OMA.

[redacted] oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla wszystkich porównań.

W CUA wnioskodawca przedstawił jednokierunkową, scenariuszową i wielokierunkową analizę wrażliwości. W jednokierunkowej analizie wrażliwości [redacted]

Przyjęte założenia w scenariuszowej analizie wrażliwości nie wpływa na wnioskowanie. Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (190 380 zł/QALY) w wariancie uwzględniającym RSS wynosi [redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z niepewności związanych z analizą kliniczną.

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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.);

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.

Nie zachodzą okoliczności art. 13 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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANO] roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują [REDAKTOWANO]

- o [REDAKTOWANO] w I roku refundacji;
- o [REDAKTOWANO] w II roku refundacji;

- o [REDAKTOWANO] w I roku refundacji;
- o [REDAKTOWANO] w II roku refundacji.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie tylko kosztu leku Tezpire w wariancie z uwzględnieniem RSS wyniosą:

- [REDAKTOWANO] w I roku refundacji;
- [REDAKTOWANO] w II roku refundacji.

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest pewna niepewność związana z oszacowaniem populacji oraz przyjętych udziałów w rynku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Uwagi do programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

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.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające

Oszacowane oszczędności NFZ wynikające z wdrożenia zaproponowanego rozwiązania, pozwolą na uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do leczenia ciężkiej astmy (ang. *severe asthma*) u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (PTA/PTChP 2020, GINA 2023, Castagnoli 2023, Godbout 2023 oraz Shah 2023).

Zgodnie z zaleceniami PTA/PTChP 2020 dotyczącymi terapii biologicznej w leczeniu astmy oskrzelowej w Polsce w przypadku ciężkiej postaci astmy, na 5. stopniu drabiny terapeutycznej (po nieskuteczności leczenia 4. stopnia – pośrednie i wysokie dawki wziewnych GKS + LABA) pacjenci powinni być skierowani do specjalistycznego ośrodka celem dalszego postępowania. Dostępne opcje zintensyfikowanego leczenia na tym etapie uwzględniają dodanie tiotropium, terapii anty-IgE (omalizumab), anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub anty-IL-5R α (benralizumab). Wśród pozostałych metod terapeutycznych wyróżnia się możliwość przeprowadzenia termoplastyki oskrzeli. Ostatnią opcją leczniczą jest włączenie GKS w postaci systemowej.

Część wytycznych (GINA 2023, Godbout 2023, Castagnoli 2023, Shah 2023), jako standardowe postępowanie wśród pacjentów z ciężką postacią astmy oskrzelowej w leczeniu przewlekłym zaleca stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów oraz długodziałających β 2-mimetyki lub glikokortykosteroidów doustnych (wyłącznie w sytuacji braku innej możliwości). Z kolei w przypadku terapii rekomendowanych jako leczenie uzupełniające do SoC dla pacjentów z ciężką astmą możliwe do zastosowania są:

- leki biologiczne: anty-TSLP – tezepelumab, anty-IgE – omalizumab (anty-IL5: mepolizumab, reslizumab), anty-IL5R – benralizumab, anty-IL4R α – dupilumab;
- leki niebiologiczne: LAMA (ang. *long-acting muscarinic antagonists*, długodziałający antagoniści muskarynowi) – bromek tiotropium; azytromycyna; GKS doustne w niskich dawkach;
- termoplastyka oskrzeli;
- zatrzymanie nieskutecznych terapii dodatkowych;
- kontynuacja optymalizacji leczenia.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dla leku Tezpire (tezepelumab) jedną rekomendację pozytywną (HAS 2023), trzy pozytywne warunkowe (SMC 2023, NICE 2023, CADTH 2022) i jedną negatywną (G-BA 2023).

W rekomendacji pozytywnej zwracano uwagę na zbliżoną skuteczność do aktualnie dostępnych leków biologicznych. W rekomendacjach pozytywnych warunkowo postawiono warunek ilości zaostżeń astmy w roku poprzedzającym oraz nieadekwatnej kontroli z wykorzystaniem kortykosteroidów.

W dokumencie G-BA 2023 wskazano na dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania produktu w miejsce komparatorów.

na 30 wskazanych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12 września 2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.1587.2023.2.ELA), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Tezpire, tezepelumab, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 210 mg, 1, amp.-strzyk. 1,91 ml, GTIN: 05000456076166, we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)., 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 135/2023 z dnia 27 listopada 2023 roku w sprawie oceny leku Tezpire (tezepelumab) w ramach programu lekowego B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82).

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2023 z dnia 27 listopada 2023 roku w sprawie oceny leku Tezpire (tezepelumab) w ramach programu lekowego B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82).
2. Raport nr: OT.423.1.38.2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Tezpire (tezepelumab) w ramach programu lekowego B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 14 listopada 2023 r.