



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 45/2024 z dnia 20 maja 2024 roku
w sprawie oceny leku Tezspire (tezepelumab) w ramach programu
lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10:
J45, J82)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tezspire (tezepelumab) roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 210 mg, GTIN: 05000456075725, w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Astma trudna do leczenia to astma, która jest niekontrolowana pomimo złożonego leczenia, tj. stosowania średnich lub dużych dawek GKS (glukokortykosteroidów) razem z LABA(długodziałający b-agoniści).

Odsetek pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą szacowany jest na poziomie ok. 5%. Choroba cechuje się uporczywymi objawami i ograniczoną wydolnością wysiłkową, częstymi hospitalizacjami, złą jakością życia i lękiem o życie. W porównaniu z osobami o łagodnym przebiegu choroby pacjenci chorujący na ciężką astmę ponoszą 4-krotnie wyższe ryzyko hospitalizacji i 2-krotnie częściej korzystają z doraźnej pomocy medycznej oraz 4-krotnie częściej są niezdolni do wykonywania pracy zawodowej powyżej 5 dni roboczych. Ciężka, niekontrolowana astma stanowi również poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego z uwagi na wysokie koszty leczenia, bo choć choruje na nią niewielki odsetek pacjentów, to ich leczenie pochłania ponad 50% środków związanych z opieką na chorych na astmę w ogóle.

Do terapii ciężkiej postaci astmy wprowadzane są leki biologiczne. Tezepelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które blokuje limfopoetynę zrębu grasicy (TSLP). Jako czynnik alarmujący, TSLP, cytokina pochodząca z nabłonka dróg oddechowych, może aktywować szlaki zapalne typu 2. Tezepelumab został zatwierdzony w 2021 r. do stosowania u młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) oraz dorosłych chorych na ciężką astmę, niezależnie od endotypu i fenotypu.

Dowody naukowe

Zidentyfikowano pięć istotnych dokumentów towarzystw naukowych lub innych grup eksperckich spełniających przyjęte kryteria, w tym jedno opracowanie polskie (PTA/PTChP 2020) i cztery dokumenty zagraniczne (GINA 2023, Castagnoli 2023, Godbout 2023 oraz Shah 2023).

W wydanym w roku 2020 stanowisku Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) uznano, że w przypadku astmy ciężkiej intensyfikacja leczenia powinna w pierwszej kolejności uwzględniać włączenie terapii biologicznej, a nie stosowanie doustnych GKS, i opracowany został algorytm alokacji pacjenta do terapii biologicznej.

Algorytm postępowania w przypadku ciężkiej astmy zawarty w wytycznych Global Initiative for Astma (GINA) zakłada ocenę fenotypu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej i czynników wpływających na przebieg choroby, jakość życia i zaostrzenia. W zależności od fenotypu stanu zapalnego i innych cech klinicznych, leczenie wspomagające ciężkiej astmy obejmuje leki biologiczne, obok terapii LAMA, LTRA i azytromycyną w małych dawkach (dorośli). Według wytycznych należy zaprosić pacjentów cierpiących na ciężką astmę do zapisania się do rejestru lub badania klinicznego, jeśli są dostępne. Należy rozważyć próbę leczenia uzupełniającego, wprowadzając do terapii anty-TSLP, chociaż dowody na skuteczność u pacjentów przyjmujących leczenie podtrzymujące doustnymi GSK są niewystarczające. GINA zaleca stosowanie terapii biologicznej u pacjentów po optymalizacji leczenia.

Konsensus kanadyjskich ekspertów (Godbout 2023) wskazuje, że w Kanadzie dostęp do leczenia biologicznego to podstawowy warunek poprawy wyników terapii pacjentów z ciężką astmą. Wybór leku biologicznego powinien być podyktowany fenotypem pacjenta (w tym wywiadem klinicznym), chorobami współistniejącymi, oceną biomarkerów i wynikami spirometrii.

Opracowanie włoskie podsumowujące najnowsze postępy w leczeniu astmy, koncentrując się na nowatorskich podejściach do astmy dziecięcej (Castagnoli 2023) zawiera stanowisko, że terapie biologiczne, w tym przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko szlakom zapalnym typu 2, są to wysoce skuteczne terapie dodatkowe w leczeniu ciężkiej astmy, i są obecnie zalecane jako leczenie uzupełniające pierwszego rzutu również w populacji pediatrycznej. Są dobrze tolerowane. Publikacja zawiera algorytm wskazujący na warunki wprowadzenia takiego leczenia. Przywołane zostały badania NAVIGATOR (2021), gdzie w grupie leczonej tezepelumabem wykazano istotnie mniejszą częstość rocznych zaostrzeń astmy w porównaniu z grupą placebo (współczynnik częstości 0,44) i leczenie skutecznie poprawiało kontrolę astmy i czynność płuc. Ponadto terapia tezepelumabem zmniejszyła liczbę eozynofili we krwi, poziomy IgE i FeNO, co sugeruje szerokie spektrum działania w blokowaniu szlaków zapalnych typu 2. Wyniki tego badania były porównywalne z wynikami innych badań, w których uczestniczyły wyłącznie osoby dorosłe. Warto zauważyć, że w analizie

podgrup ograniczonej do młodzieży ($n=41$) współczynnik częstości występowania ciężkich zaostrzeń faworyzował tezepelumab (0,70, 95% CI 0,34–1,46), ale z szerokim przedziałem ufności, potencjalnie ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów pediatrycznych w tej grupie wiekowej.

W stanowisku NIHR Respiratory Biomedical Research Centre (Shah 2023) przedstawione zostało drzewo decyzyjne do ustalenia, od którego leku biologicznego należy rozpocząć terapię ciężkiej astmy, w oparciu o aktualną terapię, biomarkery stanu zapalnego (eozynofile we krwi i FeNO) oraz chorobę alergiczną. To drzewo decyzyjne opiera się na aktualnych dowodach i zakłada równy dostęp do wszystkich licencjonowanych leków biologicznych; nie uwzględnia preferencji pacjenta, drogi podawania, częstotliwości dawkowania ani kosztów. U pacjentów z ciężką astmą, u których występują częste zaostrzenia, słabo kontrolują objawy lub są uzależnieni od OCS, należy rozważyć dalszą terapię biologiczną. Wszystkie sześć dostępnych obecnie leków biologicznych skutecznie zwalczą ciężką astmę eozynofilową T2. W przeciwieństwie do niepowodzeń terapii ukierunkowanych na T17, IL-23 i leki przeciw neutrofilom, celowanie w cytokiny pochodzące z nabłonka okazało się korzystne u osób z astmą eozynofilową T2 wysoką i nieeozynofilową T2 niską. Wszystkie licencjonowane leki biologiczne – omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab i tezepelumab – są przepisywane jako terapia wspomagająca osobom chorym na ciężką astmę, u których często występują zaostrzenia i wykazują objawy zapalenia T2. Tezepelumab jest również zalecany w leczeniu osób bez zapalenia dróg oddechowych T2. Ponadto przepisywane są leki biologiczne, aby umożliwić stopniowe zmniejszanie dawki OCS i zmniejszenie przyszłego ryzyka powikłań związanych ze stosowaniem kortykosteroidów. Nie ma jednak bezpośrednich, randomizowanych, kontrolowanych badań (RCT) porównujących leki biologiczne stosowane w leczeniu ciężkiej astmy, co skutkuje niedoborem wysokiej jakości dowodów wspierających i ukierunkowujących podejmowanie decyzji klinicznych. Kwalifikacja do terapii biologicznej zależy od kryteriów licencyjnych, kryteriów lokalnego płatnika i przystępności cenowej, które różnią się w zależności od regionu i kraju.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 65 badań pierwotnych. Wyniki uzyskane w badaniu SOURCE wskazują na większą korzyść ze stosowania tezepelumabu 210 mg (+ SoC) względem placebo (+ SoC) odnośnie zaostrzeń astmy i czynności płuc, jednak dla głównego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja dziennej dawki OCS bez utraty kontroli astmy w 48 tygodniu), pomimo obserwowanego trendu, różnice między grupami nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

Celem porównania tezepelumabu z komparatorami (omalizumabem, mepolizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem) przeprowadzono

porównanie pośrednie przez wspólny komparator – standardową terapię (SoC) z probabilistyczną metaanalizą sieciową. Porównanie tezepelumabu z terapią standardową oparto w szczególności o badania NAVIGATOR oraz PATHWAY. Metanaliza wyników tych badań wskazała na korzyści stosowania tezepelumabu: istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby, istotne zmniejszenie wystąpienia ryzyka nasilanie objawów astmy, istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych, istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapalenia zatok. W zakresie zmniejszenia dawki OCS nie stwierdzono istotnych różnic między grupami tezepelumabu i terapii standardowej.

W ocenie rocznej częstości zaostrzeń (AAER) istotne różnice odnotowano w porównaniu z omalizumabem, stosunek częstości wyniósł 0,63 na korzyść tezepelumabu. W porównaniu z pozostałymi komparatorami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. W analizie subpopulacji z wyjściowo wysoką dawką ICS wykazano istotną różnicę na korzyść tezepelumabu w porównaniu z omalizumabem oraz benralizumabem. W zakresie rocznej częstości zdarzeń prowadzących do hospitalizacji istotne różnice odnotowano w porównaniu z omalizumabem, stosunek częstości wyniósł 0,34 na korzyść tezepelumabu. W pozostałych punktach końcowych nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z żadnym z komparatorów.

Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) i Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) wydało zalecenia dotyczące terapii biologicznej w leczeniu astmy oskrzelowej w Polsce w przypadku ciężkiej postaci astmy. Ekspertki podkreślają, że intensyfikacja leczenia powinna w pierwszej kolejności uwzględniać terapie biologiczne, a nie systemową terapię GKS. Dostępne opcje zintensyfikowanego leczenia uwzględniają dodanie tiotropium, terapii anty-IgE (omalizumab), anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub anty-IL-5R α (benralizumab).

W Polsce leczenie biologiczne chorych na ciężką astmę odbywa się w ramach dedykowanego programu lekowego (B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82), gdzie finansowaniem objęte jest leczenie: tezepelumab, benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem i omalizumabem. Opinie ekspertów są zgodne: leczenie biologiczne jest warunkiem poprawy efektów u pacjentów z ciężką astmą, a włączenie tezepelumabu do przedmiotowego programu lekowego poprawi dostępność pewnej grupy chorych na astmę ciężką do nowoczesnego leczenia. Skorzystają Pacjenci z rozpoznaniem typu neutrofilowym astmy lub pacjenci, u których stwierdzono brak skuteczności dotychczas stosowanych leków biologicznych.

Problem ekonomiczny

Ze względu na wnioskowany sposób finansowania – w Programie Lekowym PL B.44 – wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego oraz

z perspektywy wspólnej są zbliżone. W porównaniu do komparatorów ocena zależy od uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka RSS. Stosowanie Tezpire (TEZ) jest droższe, lecz skuteczniejsze od SoC. Dla populacji, która spełnia kryteria włączenia obecnego PL B.44 komparatory stanowią wszystkie leki biologiczne wymienione w programie. Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie alternatywnych wartości stanów zdrowia dla astmy kontrolowanej, kosztu tezepelumabu, wiek pacjentów wchodzących do modelu oraz alternatywne wartości śmiertelności z powodu zaostrzeń.

Ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest przyjęcie w modelu wyłącznie cen przetargowych komparatorów. Porównanie kosztu stosowania tezepelumabu z cenami przetargowymi leków biologicznych, zarówno w wariancie obejmującym RSS, jak i w wariancie jego nieobejmującym zawiąza efekt RSS w analizie ekonomicznej. Dodatkowo wskazania bibliograficzne przedstawione w analizie wnioskodawcy nie pozwalały na weryfikację poprawności obliczeń wykonanych przez wnioskodawcę dotyczących macierzy przejść między stanami w modelu. Istotnym również ograniczeniem jest częściowy brak danych epidemiologicznych, dotyczących występowania chorób współistniejących związanych z przewlekłym stosowaniem OCS.

Oszacowany ICUR dla porównania TEZ vs. SoC zarówno przy uwzględnieniu RSS jak i w wariancie nieuwzględniającym RSS przewyższa próg opłacalności. Tezepelumab jest aktualnie refundowany we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym w ramach programu lekowego B.44. Wnioskowane warunki refundacji są zgodnie z aktualnie obowiązującymi dla produktu Tezpire w ampułko-skrzykawce. Wprowadzenie Tezpire w formie wstrzykiwacza nie powinno spowodować wzrostu udziałów tezepelumabu. W związku z powyższym wprowadzenie wnioskowanego produktu najprawdopodobniej nie spowoduje wzrostu wydatków płatnika publicznego.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali tezepelumab w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Tezpire jest finansowany w czterech krajach UE i EFTA – w Austrii, Danii, Niemczech i Szwecji. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne zarówno pozytywne, jak i pozytywne warunkowo i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zbliżoną skuteczność do aktualnie dostępnych leków biologicznych. W rekomendacjach pozytywnych warunkowo postawiono warunek ilości zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym oraz nieadekwatnej

kontroli z wykorzystaniem kortykosteroidów. Zwrócono uwagę również na konieczność obniżenia ceny. W rekomendacjach negatywnych wskazano na brak dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania produktu w miejsce komparatorów oraz brak możliwości refundacji w zaproponowanej cenie.

Główne argumenty decyzji

- Towarzystwa naukowe, eksperci i rekomendacje kliniczne wskazują, że leczenie biologiczne stanowi warunek poprawy jakości życia pacjentów z ciężką postacią astmy.
- Zbliżona skuteczność Tezspire do aktualnie dostępnych leków biologicznych.
- Udowodniono podobną skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo dla preparatu Tezspire zarówno w ampułkostrzykawce, jak i we wstrzykiwaczu, lek podawany w ampułkostrzykawce jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.44.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.16.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tezspire (tezepelumab) w ramach programu lekowego B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”; data ukończenia: 08.05.2024 r.