



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
produktu leczniczego Nucala (mepolizumab)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem  
(ICD-10 J 82.0)”**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.31.2016

Data ukończenia: 18 listopada 2016 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy GSK Services Sp. z o. o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** GSK Services Sp. z o. o..

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACQ</b>	kwestionariusz kontroli astmy (asthma control questionnaire)
<b>ACT</b>	kwestionariusz oceny kontroli astmy (asthma control test)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRI</b>	zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (asthma deterioration-related incidents)
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AK</b>	analiza kliniczna
<b>AQLQ</b>	kwestionariusz jakości życia związanej z astmą (asthma quality of life questionnaire)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd.</b>	brak danych
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (body mass index)
<b>BDP</b>	dipropionian beklometazonu
<b>BRT</b>	próba rozkurczowa (bronchial reversibility test)
<b>BSC</b>	najlepsza terapia standardowa (best standard care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CS</b>	kortykosteroidy
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DPI</b>	inhalator proszkowy
<b>ECAP</b>	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FeNO</b>	tlenek azotu w wydychanym powietrzu (fractional exhaled nitric oxide)
<b>FEV1</b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (forced expiratory volume in 1 second)
<b>FVC</b>	pojemność życiowa płuc (forced vital capacity)
<b>GCP</b>	dobra praktyka kliniczna (good clinical practice)
<b>GETE</b>	skala oceny skuteczności leczenia (global evaluation of treatment effectiveness)
<b>GINA</b>	Global Initiative for Asthma
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	oценка technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

<b>ICS</b>	wziewne kortykosteroidy (inhaled corticosteroid)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IRR</b>	wskaźnik częstości występowania zdarzenia (incidence rate ratio)
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LABA</b>	długodziałający agonista receptorów $\beta_2$ (long acting beta agonist)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LOCF</b>	analiza kowariancji z imputacją danych ostatnią obserwacją (last observation carried forward)
<b>LTRA</b>	leki modyfikujące leukotrieny (leukotriene receptor antagonist)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>mAbs</b>	przeciwciała monoklonalne (monoclonal antibodies)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MEM</b>	model efektów mieszanych (mixed effect model)
<b>MEPO</b>	mepolizumab
<b>mITT</b>	zmodyfikowana analiza ITT (modified intention to treat)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>OCS</b>	doustne kortykosteroidy (oral corticosteroid)
<b>OMA</b>	omalizumab
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PEF</b>	szczytowy przepływ wydechowy (peak expiratory flow)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PITT</b>	primary intention to treat
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>pMDI</b>	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>ppb</b>	liczba części na miliard
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>SoC</b>	Standardowa terapia przeciwastmatyczna
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie MZ z dnia 18.12.2013 r. ws sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie MZ z dnia 02.04.2012 r. ws minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)

<b>RD</b>	bezwzględna różnica ryzyka (risk difference)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SABA</b>	krótko działający agoniści receptorów $\beta_2$ (short acting beta agonist)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TASS</b>	skala oceny objawów astmy (total asthma symptom severity score)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wersja 3.0. Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	19
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>20</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	46

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	48
4.3.	Komentarz Agencji .....	49
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>52</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	61
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	61
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	62
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	67
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	69
5.4.	Komentarz Agencji .....	69
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>71</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	74
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	77
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	79
6.4.	Komentarz Agencji .....	80
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>86</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>87</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>88</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	88
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	89
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>90</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>94</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>97</b>

---

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 19.09.2016 r.  
PLA.4600.807.2016.3.KB

---

Przedmiot wniosku (art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją leku Nucała (mepolizumab)
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Nucała (mepolizumab) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka, EAN: 5909991246617
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 82.0)
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Nucała (mepolizumab) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka, EAN: 5909991246617 –
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Currabinny, Carrigaline, County Cork, Irlandia

---

Wnioskodawca

GSK Services Sp. z o. o.

ul. Grunwaldzka 189

60-322 Poznań

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19 września 2016 r., znak PLA.4600.807.2016.3.KB (data wpływu do AOTMiT 19.09.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Nucala, mepolizumab, 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, kod EAN: 5909991246617.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.10.2016 r., znak OT.4351.31.2016.PK.13. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10 listopada 2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.807.2016.5.KB z dnia 7 listopada 2016 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, ██████████ ██████████ Kraków 2016.
- Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza kliniczna, Wersja 1.0, ██████████ ██████████ Kraków 2016.
- Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0, ██████████ ██████████ Kraków 2016.
- Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza wpływu na budżet (BIA), Wersja 1.0, ██████████ ██████████ Kraków 2016.

Uzupełnienie wymagań minimalnych do raportu HTA:

- Odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nucala (mepolizumab), w zakresie niezgodności względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.; ██████████ ██████████ Kraków 2016.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Nucala (mepolizumab), 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, kod EAN: 5909991246617
<b>Kod ATC</b>	R03DX09
<b>Substancja czynna</b>	mepolizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Ciężka astma eozynofilowa (ICD-10 J 82.0)
<b>Dawkowanie</b>	Dorośli Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie. Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być określana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli zaostrzeń.
<b>Droga podania</b>	podskórna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Mepolizumab hamuje aktywność biologiczną IL-5, już w stężeniach nanomolarnych, poprzez blokowanie wiązania się IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni komórki eozynofila, hamując w ten sposób przekazywanie sygnału IL-5 i ograniczając wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili.

Źródło: ChPL Nucala

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	2 grudnia 2015
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową.
<b>Status leku sierociego</b>	NIE
<b>Symbol czarnego trójkąta</b>	TAK

<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania - Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu
---------------------------------------	---

Źródło: ChPL Nucala

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA mepolizumabu (produkt leczniczy Nucala) w leczeniu ciężkiej astmy, w skojarzeniu z innymi lekami, u pacjentów w wieku 12 lat i starszych 4 listopada 2015 r.

Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=125526>

### 3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Produkt leczniczy Nucala (mepolizumab) nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

### 3.1.2. **Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

#### 3.1.2.1. **Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Nucala (mepolizumab), 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, kod EAN: 5909991246617 – <span style="background-color: yellow;">                    </span>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Utworzenie odrębnej, nowej grupy limitowej
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	<span style="background-color: yellow; display: block; height: 100px;"></span>

--	--

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 82.0)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>1) pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie <math>\geq 150</math> komórek/<math>\mu</math>l na wizycie kwalifikacyjnej albo <math>\geq 300</math> komórek/<math>\mu</math>l w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie;</p> <p>2) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (<math>&gt;1000</math> mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora <math>\beta</math>-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny, długodziałający bloker receptora muskarynowego);</p> <p>3) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym;</p> <p>4) natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1 <math>&lt;80\%</math> wartości należnej w czasie wizyty kwalifikacyjnej;</p> <p>5) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ<math>&gt;1.5</math> pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ<math>&lt;5.0</math> punktów), mimo stosowanego leczenia;</p> <p>6) wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii;</p> <p>7) deklaracja pacjenta dot. niepalenia tytoniu;</p> <p>8) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału.</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy wnioskodawcy zgodne z wnioskowanym wskazaniem. Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku (populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego przez liczne kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL).

## 3.2. Problem zdrowotny

### ICD-10: J82 Eozynofilia płucna niesklasyfikowana gdzie indziej.

Kod ICD-10 J82 obejmuje:

- astmę eozynofilową,
- Zespół Löfflera,
- Eozynofilię tropikalną (płucną) BNO.

Nie obejmuje:

- stanów wtórnych do aspergilozy (B44.-),
- stanów wtórnych do stosowanych leków (J70.2-J70.4),
- stanów wtórnych do określonych infestacji pasożytniczych (B50-B83),

- o stanów wtórnych do układowych chorób tkanki łącznej (M30-M36).

Źródło: <http://www.icd10.com.pl/>

## ASTMA

Według raportu GINA 2014 „astma to heterogenna choroba, zazwyczaj charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem, zdefiniowana przez wywiad o objawach ze strony układu oddechowego, takich jak: świszczący oddech, duszność, uczucie ciasnoty w klatce piersiowej i kaszel, które są zmienne w czasie i w nasileniu, łącznie ze zmienną obturacją dróg oddechowych”.

Inna definicja określa astmę jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie skutkuje nadreaktywnością oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli prowadzi do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu, które to objawy występują głównie w nocy i nad ranem. Napadom objawów towarzyszą zwykle rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która często ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia. U podłoża astmy alergicznej (dotyczącej przede wszystkim dzieci i młodych dorosłych) leżą mechanizmy IgE-zależne (astma alergiczna IgE-zależna). U chorych z alergią kontakt z alergenem skutkuje wczesną fazą reakcji alergicznej, co wynika ze związania antygeny z przeciwciałami IgE na powierzchni mastocytów. Następuje uwolnienie mediatorów (m.in. enzymów proteolitycznych, heparyny, histaminy) z ziarnistości tych komórek oraz wytwarzanych *de novo* (leukotrienów cysteinylowych, prostaglandyny D2, heparyny). Skutkiem działania mediatorów następuje obturacja oskrzeli.

Ze względu na etiologię wyróżnia się:

- astmę alergiczną – zewnątrzpochodną, w której istotną rolę w patomechanizmie choroby odgrywa alergia. Jeśli udowodniono udział immunoglobuliny E w patogenezie astmy, jest ona określana mianem astmy IgE-zależnej,
- astmę niealergiczną – wewnątrzpochodną, czyli taką, w której nie udaje się wykryć udziału znanych alergenów i udziału swoistych IgE w wyzwalaniu objawów choroby [Kupryś-Lipińska i in. 2015].

Jednym z fenotypów astmy jest **astma eozynofilowa** która charakteryzuje się podwyższonym poziomem eozynofili w biopsji oskrzelowej lub płwocinie pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek wziewnych kortykosteroidów. Chorzy na astmę eozynofilową o wiele rzadziej są uczuleni na wziewne alergeny w porównaniu do innych fenotypów, pomimo to u wielu pacjentów stwierdza się podwyższony poziom IgE co może być związane z nadwrażliwością na tzw. „ukryte alergeny” takich jak superantygeny wytwarzane przez bakterie *Staphylococcus aureus*. Inną charakterystyczną cechą tego fenotypu astmy jest występowanie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa które jest silnie skorelowane z podwyższonym poziomem eozynofili we krwi. Pacjenci z fenotypem astmy eozynofilowej wykazują niską jakość życia, zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zaostrzeń lub wymagają przewlekłego stosowania doustnych kortykosteroidów. [Groot 2015].

## Epidemiologia

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Szacuje się, że ponad 300 milionów ludzi na całym świecie cierpi na astmę - w zależności od badania dane wskazują obecność choroby u 1-18% ogólnej populacji. Szacuje się, że w ciągu najbliższych 20 lat liczba chorych zwiększy się o dalsze 100mln osób. W Europie tylko ok. 30 milionów osób jest leczonych z powodu astmy, około 5% pacjentów choruje na ciężką astmę. Wyniki ogólnopolskiego badania epidemiologicznego (przeprowadzonego w latach 2008-2012) wskazują, że problem astmy dotyczy około 4 milionów ludzi w Polsce, 70% z nich nie jest zdiagnozowana. U 39% osób diagnoza astmy została błędnie postawiona (tzw. nadrozpoznowalność astmy). Około 1500 pacjentów rocznie umiera w Polsce z powodu powikłań astmy. W 2009 roku obserwowano istotne zwiększenie liczby chorych na astmę w porównaniu z rokiem poprzednim, natomiast po 2009 roku liczba pacjentów z rozpoznaniem astmy pozostawała na względnie stałym poziomie. Zwraca uwagę istotny wzrost w ostatnich latach przewagi kobiet wśród chorych na astmę: ze 107% w 2008 roku do prawie 115% w 2012 roku (stosunek K:M). Niezależnie od badanego roku i rozpoznania utrzymuje się stały współczynnik zachorowalności: około 55–57% dla regionów miejskich i około 43–45% dla regionów wiejskich [A. Śliwczyński 2015].

Dokładna chorobowość **astmy eozynofilowej** nie jest znana, ale na podstawie badania pacjentów z astmą oporną na wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów i/lub doustnych kortykosteroidów wykazano, że wśród 44 pacjentów, 14 (32%) wykazywało eozynofilię w płwocinie ( $\geq 2\%$ ). Poprzez ekstrapolację tych danych na całą populację chorych na astmę można oszacować, że około 5%

wszystkich dorosłych pacjentów z astmą będzie spełniać kryteria dla fenotypu astmy eozynofilowej która częściej występuje u pacjentów z początkiem choroby w wieku dorosłym, średni wiek zachorowania na ten fenotyp astmy to 25-35 lat [Groot 2015].

### Etiologia i patogenez

Przewlekły stan zapalny oskrzeli (przede wszystkim nacieki eozynofili, mastocytów, limfocytów T) powoduje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność. Ograniczenie przepływu powietrza wynika ze:

- skurczu mięśni gładkich oskrzeli,
- obrzęku błony śluzowej oskrzeli,
- tworzenia czopów śluzowych,
- przebudowy oskrzeli.

Główne czynniki ryzyka zachorowania na astmę dzieli się na czynniki osobnicze (predyspozycje genetyczne, płeć żeńska u dorosłych oraz płeć męska u dzieci, rasa czarna, otyłość) oraz czynniki środowiskowe (alergeny, czynniki zawodowe o działaniu uczulającym, dym tytoniowy, wirusowe zakażenia układu oddechowego, środowisko życia, status ekonomiczno-społeczny, dieta).

Do czynników wyzwalających napady i zaostrzenia astmy lub powodujących ich utrzymywanie się zaliczane są: alergeny, zanieczyszczenia powietrza, zakażenia układu oddechowego, wysiłek fizyczny, bardzo silne emocje, zmiany pogody, szczególnie pokarmy (w tym dodatki do żywności), leki ( $\beta$ -bloker, kwas acetylosalicylowy i niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne), dym tytoniowy.

### Klasyfikacja

Tabela 5. Podział astmy ze względu na stopień kontroli choroby (wg GINA)

Kryterium	Stopnie kontroli astmy		
	Astma kontrolowana muszą być spełnione wszystkie kryteria	Astma częściowo kontrolowana musi być spełnione $\geq 1$ kryterium w $\geq 1$ tygodniu	Astma niekontrolowana
objawy dzienne	nie częściej niż 2 razy w tygodniu	częściej niż 2 razy w tygodniu	$\geq 3$ kryteria astmy częściowo kontrolowanej spełnione w którymkolwiek tygodniu
ograniczenie aktywności życiowej	nie ma	jakiegokolwiek	
objawy nocne, przebudzenie	nie występują	Jakiegokolwiek	
potrzeba leczenia doraźnego	nie częściej niż 2 razy w tygodniu	częściej niż 2 razy w tygodniu	
czynność płuc (PEF lub FEV <sub>1</sub> )	prawidłowa	<80% wn. lub wm.	
zaostrzenia	nie występują	częściej niż raz w roku*	1 w którymkolwiek tygodniu*

\* każdy tydzień z zaostrzeniem astmy uznaje się za tydzień z astmą niekontrolowaną; wm. – wartość maksymalna u chorego; wn. – wartość niezależna.

Tabela 6. Klasyfikacja ciężkości astmy (dotyczy jedynie chorych przez rozpoczęciem leczenia)

Stopień ciężkości	Objawy dzienne	Objawy nocne	Czynność płuc	
			PEF lub FEV <sub>1</sub>	Zmienność PEF
<b>Stopień 1</b> – astma sporadyczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;1 raz w tygodniu</li> <li>• zaostrzenie krótkotrwałe</li> </ul>	$\leq 2$ razy w miesiącu	$\geq 80\%$	<20%
<b>Stopień 2</b> – astma przewlekła lekka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 1raz w tygodniu, ale &lt; 1raz dziennie</li> <li>• zaostrzenia mogą zaburzać sen</li> <li>• i utrudniać dzienna aktywność</li> </ul>	>2 razy w tygodniu	$\geq 80\%$	20-30%

<b>Stopień 3</b> – astma przewlekła umiarkowana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• codzienne</li> <li>• konieczność inhalacji krótko działającego B2-mimetyku codziennie</li> <li>• zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność</li> </ul>	>1 raz w tygodniu	60-80%	>30%
<b>Stopień 4</b> – astma przewlekła ciężka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• codzienne</li> <li>• częste zaostrzenia</li> <li>• ograniczenie aktywności fizycznej</li> </ul>	częste	≤60%	>30%

### Obraz kliniczny

Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą nie występować poza napadami i zaostrzeniami astmy. Do objawów podmiotowych zalicza się: duszność (głównie wydechowa), ściskanie w klatce piersiowej, świszczący oddech, kaszel, współistnienie objawów innych chorób alergicznych (najczęściej nieżyty nosa). Do objawów przedmiotowych zalicza się objawy osłuchowe (świsty, furczenia, wydłużony wydech). Przy nasileniu duszności możliwe jest zaobserwowanie pracy dodatkowych mięśni oddechowych i tachykardię.

W przypadku fenotypu **astmy eozynofilowej** profil pacjenta charakteryzuje:

- początek choroby w wieku dorosłym (*adult-onset*),
- brak zróżnicowania pomiędzy płcią,
- niski / brak wrażliwości na alergeny,
- podwyższony poziom eozynofili we krwi obwodowej,
- podwyższone ryzyko ciężkich zaostrzeń,
- nieznacznie / umiarkowanie podwyższony poziom IgE,
- niski poziom FEV1 i często trwałe ograniczenie przepływu powietrza,
- chwytnie powietrza i dynamiczne hiperinflacja
- przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa,
- nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (aspiryna),
- dobra odpowiedź na leczenie systemowymi kortykosteroidami,
- dobra odpowiedź na leczenie anty-IL-5.

[Groot 2015]

### Diagnostyka

Na rozpoznanie astmy składają się:

- wywiad;
- objawy przedmiotowe (jeśli występują);
- próba wysiłkowa;
- spirometria wykonana przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela;
- próba prowokacyjna;
- pomiar szczytowego przepływu PEF (ang. peak expiratory flow);
- pomiar tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO).

### Leczenie i cele leczenia

Astma jest chorobą nieuleczalną. Leczenie ma na celu wydłużenie życia chorego (poprzez niedopuszczenie do zgonu z powodu zaostrzeń choroby) oraz poprawę jakości życia (poprzez kontrolę objawów choroby). Celami leczenia astmy są zatem w szczególności:

- osiągnięcie oraz utrzymanie kontroli objawów;
- utrzymanie normalnej aktywności życiowej chorego;
- utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie optymalnie zbliżonym do prawidłowego;
- zapobieganie zaostrzeniom astmy;
- unikanie działań i efektów niepożądanych stosowanych leków przeciwastmatycznych;
- niedopuszczenie do zgonu z powodu astmy.

Schemat wdrożonego leczenia powinien być uzależniony od aktualnego stopnia kontroli astmy oraz dotychczasowego leczenia. Wyróżnia się pięć stopni leczenia.

**Tabela 7. Stopnie leczenia kontrolującego (przewlekłego) u dorosłych chorych na astmę**

Stopień leczenia	Schemat leczenia	
	I wyboru	II wyboru (opcje)
<b>stopień 1</b>	-	rozważyć GKS wziewny w małej dawce
<b>stopień 2</b>	GKS wziewny w małej dawce	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LTRA</li> <li>• teofilina w małej dawce</li> </ul>
<b>stopień 3</b>	GKS wziewny w małej dawce / LABA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GKS wziewny w średniej lub dużej dawce</li> <li>• GKS wziewny w małej dawce + LTRA</li> <li>• GKS wziewny w małej dawce + teofilina</li> </ul>
<b>stopień 4</b>	GKS wziewny w średniej lub dużej dawce /LABA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dołączyć tiotropium*</li> <li>• GKS wziewny w dużej dawce + LTRA</li> <li>• GKS wziewny w dużej dawce + teofilina</li> </ul>
<b>stopień 5</b>	GKS wziewny w średniej lub dużej dawce + LABA + leczenie dodatkowe (np. mepolizumab i omalizumab)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dołączyć tiotropium*</li> <li>• dołączyć GKS doustny w małej dawce</li> </ul>

\*u chorych z zaostrzeniami w wywiadzie; GKS – glikokortykosteroid, LABA – długo działający  $\beta_2$ -mimetyk (wziewny), LTRA – antagonistą receptora leukotrienowego

W leczeniu przewlekłym do leków kontrolujących przebieg choroby zaliczają się:

- długo działające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne (LABA): formoterol, salmeterol;
- glikokortykosteroidy (GKS) wziewne: beklometazon, budezonid, cyklozonid, flutykazon;
- glikokortykosteroidy (GKS) doustne: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon;
- preparaty złożone LABA + GKS w jednym inhalatorze: formoterol+budezonid, salmeterol+flutykazon;
- długo działające leki przeciwcholinergiczne: tiotropium (alternatywa dla LABA, gdy mała dawka GKS wziewnego nie wystarcza do kontroli astmy);
- leki przeciwleukotrienowe: montelukast, zafirlukast;
- metyloksantyny o przedłużonym uwalnianiu: teofilina;
- przeciwciało anti-IgE: omalizumab,
- przeciwciało anti IL-5: mepolizumab.

W leczeniu przewlekłym do leków stosowanych doraźnie zaliczają się:

- szybko i krótko działające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne: salbutamol, fenoterol, formoterol, terbutalina;
- krótko działające wziewne leki przeciwcholinergiczne: bromek ipratropium;
- leczenie w warunkach szpitalnych.

W leczeniu zaostrzeń do schematów postępowania zaliczają się:

- podanie szybko i krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków wziewnych: salbutamol, fenoterol, formoterol, terbutalina;
- podanie krótko działających wziewnych leków przeciwcholinergicznych: bromek ipratropium;
- leczenie w warunkach szpitalnych;
- podanie tlenu;
- glikokortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo;
- podanie siarczanu magnezu;
- podanie krótko działającej metyloksantyny: teofilina;
- podanie antybiotyków (w przypadku bakteryjnego zakażenia układu oddechowego).

### Przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku astmy zdiagnozowanej w okresie niemowlęctwa i wczesnego dzieciństwa objawy zwykle poprzedzone są zakażeniem wirusowym układu oddechowego. Astma często ma przebieg epizodyczny (ze skłonnościami do remisji). Gdy astma rozpocznie się w wieku dorosłych, cechuje ją cięższy przebieg oraz charakter niealergicznego. Zaostrzenia występujące w przebiegu astmy, mogą



rozwijać się stopniowo lub gwałtownie. Przy rozwoju stopniowym astmy objawy narastają w czasie (w ciągu godzin, dni lub tygodni); w tym przypadku odpowiedź na leczenie jest powolna. Przy rozwoju gwałtownym choroby objawy rozwijają się szybko (w ciągu minut lub godzin); w tym przypadku odpowiedź na leczenie jest najczęściej szybsza. Zaostrzenia mogą przebiegać łagodnie, umiarkowanie lub ciężko. Nielezione zaostrzenie może doprowadzić do śmierci chorego. Skutkiem astmy wieloletniej, nieleczonej lub źle leczonej jest postępujące i nieodwracalne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

Źródło: raport AOTM-OT-4351-2/2012, Szczeklik 2015

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 8. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych

Dane NFZ	Dr. n. med. Marcin Maciej Kurowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr n. med. Jerzy Marczak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
Liczba pacjentów z kodem ICD-10 J82: 2012 – 946; 2013 – 863; 2014 – 857; 2015 – 855; 2016* - 532	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba osób spełniająca kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: <b>około 1 000</b></li> <li>Roczna liczba nowych pacjentów spełniająca kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: <b>około 200-300</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba osób spełniająca kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: <b>2 000</b></li> <li>Roczna liczba nowych pacjentów spełniająca kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: <b>50-100</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba osób spełniająca kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: „Z perspektywy NFZ w 2012 roku w Polsce było sprawozdanych ok. 8 500 chorych na ciężką astmę alergiczną. W większości są to pacjenci oznakowani kodem ICD-10 J45. W Polsce nie ma zarejestrowanych badań, dotyczących występowania eozynofilii u chorych na astmę.”</li> <li>Roczna liczba nowych pacjentów spełniająca kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: <b>około 100</b></li> </ul>

\* - dane za okres styczeń-czerwiec 2016r.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- UpToDate,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.10.2016 r., odnaleziono jedną wytyczną GINA 2016 uwzględniającą stosowanie mepolizumabu w ciężkiej astmie eozynofilowej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
GINA 2016	<p>Ciężka astma wymaga leczenia według 4. lub 5. stopnia intensywności terapii w celu utrzymania kontroli objawów.</p> <p>STOPIEŃ 4. — małe dawki kortykosteroidów wziewnych z formoterolem w jednym inhalatorze w leczeniu podtrzymującym i doraźnym lub średnie dawki kortykosteroidów wziewnych/LABA w leczeniu podtrzymującym i SABA na żądanie.</p> <p><i>Inne opcje:</i> tiotropium w inhalatorze u pacjentów <math>\geq 12</math> lat z zaostrzeniami w historii; duże dawki kortykosteroidów wziewnych/LABA, ale obserwuje się więcej działań niepożądanych, a dodatkowe korzyści są niewielkie; dodatkowy lek kontrolujący, na przykład LTRA lub teofilina o powolnym uwalnianiu (u dorosłych).</p> <p><i>Dzieci (6–11 lat):</i> skierowanie chorego do specjalisty.</p> <p>STOPIEŃ 5. — skierowanie chorego do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i zastosowania dodatkowego leczenia.</p> <p>Dodatkowe leczenie obejmuje tiotropium w inhalatorze u pacjentów z zaostrzeniami w historii (wiek <math>\geq 12</math> lat), anty-IgE (<b>omalizumab</b>) w przypadku ciężkiej astmy alergicznej oraz <b>mepolizumab</b> (anty-IL5) w ostrej astmie eozynofilowej (wiek <math>\geq 12</math> lat).</p> <p>Wyniki leczenia mogą ulec poprawie, jeśli terapia prowadzona jest w oparciu o wyniki (cytologiczne) płwociny, w przypadku dostępności tego badania.</p> <p><i>Inne opcje:</i> niektórzy chorzy mogą odnieść korzyści z zastosowania małych dawek kortykosteroidów doustnych, pojawiają się jednak długotrwałe ogólnoustrojowe działania niepożądane</p>

Wytyczne GINA wskazują na możliwość stosowania mepolizumabu w ramach 5 stopnia intensywności terapii u pacjentów w wieku powyżej 12 roku życia z ostrą astmą eozynofilową. W wytycznych nie przedstawiono szczegółowych zaleceń odnośnie terapii mepolizumabem.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 15 listopada 2016 r. uzyskano trzy opinie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Ekspert	Dr. n. med. Marcin Maciej Kurowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr n. med. Jerzy Marczak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Leczenie przeciwciałem monoklonalnym anty – IgE (omalizumab) – leczonych jest 428 pacjentów ( wg. informacji konsultanta krajowego) (...)” oraz według wytycznych GINA 2016..	Według wytycznych GINA 2016.	Według wytycznych GINA 2016.
Technologie medyczne które zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię	Leczenie mepolizumabem nie zastąpi całkowicie żadnej z dotychczas stosowanych technologii, jednak możliwe będzie zmniejszenie doustnych GKS bądź innych leków stosowanych w leczeniu astmy.	„Glikokortykosteroidy systemowe. Omalizumab – podobne (nakładające się grupy pacjentów).”	„Mepolizumab jest terapią uzupełniającą (add-on) do leczenia astmy w piątym stopniu ciężkości choroby. Podobne zastosowanie ma omalizumab, ale ten jest stosowany w astmie alergicznej. Astma eozynofilowa nie musi mieć podłoża alergicznego. Najprawdopodobniej pewna

			(nieznana) grupa pacjentów będzie kwalifikować się do leczenia omalizumabem albo mepolizumabem.”
<b>Najtańsza technologia stosowaną w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	„ Farmakoterapia wziewna ( LABA, GKS oraz doustna (GKS, teofilina, leki antyleukotrienowe)”	„Glikokortykosteroidy systemowe.”	„Najtańsze i refundowane w polskim systemie ochrony zdrowia są glikokortykosteroidy wziewne, systemowe i beta-2 mimetyki.”
<b>Technologia najskuteczniej stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„ Leczenie biologiczne – anty-IgE (omalizumab): redukuje częstość zaostrzeń, poprawia jakość życia pozwala na zmniejszenie lub nawet odstawienie ogólnoustrojowych GKS.”	„Terapia biologiczna (omalizumab, mepolizumab).”	„To trudne pytanie, na które nie ma jednoznacznej odpowiedzi. Leczenie astmy jest leczeniem indywidualnie skierowanym na pacjenta (wiele fenotypów choroby).”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Z 2016 r. poz. 79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje zamieszczone w Załączniku 6.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>1. Leczenie standardowe (SoC) w skład którego wchodzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ICS (beklometazon, budesonid, cyklozonid, flutykazon, mometazon),</li> <li>LABA (formoterol, salmeterol),</li> <li>LTRA (montelukast),</li> <li>metyloksantyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu (teofilina),</li> <li>OCS (prednizon, prednizolon, metyprednizolon).</li> </ul> <p>2. Leczenie biologiczne – omalizumab stosowany jako terapia uzupełniająca do leczenia standardowego</p>	<p>„Zgodnie z wytycznymi Global Initiative for Asthma i American Thoracic Society/European Respiratory Society, przyjętymi w Polsce, astmę ciężką, oporną na leczenie rozpoznaje się w sytuacji, gdy wymaga ona zastosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów w połączeniu z długo działającym β2-agonistą (LABA), ewentualnie lekiem przeciwleukotrienowym lub teofiliną lub doustnego glikokortykosteroidu (OCS) przez ≥ 50% ostatniego roku albo gdy pomimo takiego leczenia astma pozostaje niekontrolowana (...). Ponieważ mepolizumab jest terapią dodaną do leczenia standardowego, powyższa definicja astmy ciężkiej, opornej na leczenie jednocześnie określa szczegółowo komparator – czyli wspomniane leczenie standardowe (SoC), które jest zgodne z wytycznymi klinicznymi (GINA 2015), dostępne i refundowane w polskich warunkach (...). Należy zaznaczyć, że część pacjentów z astmą ciężką, oporną na leczenie kwalifikuje się zarówno do omalizumabu, jak również mepolizumabu (przy występowaniu cech astmy alergicznej IgE zależnej z współistniejącą eozynofilią). W przypadku tej grupy chorych, jako komparator można wskazać zatem drugi lek biologiczny – omalizumab.”</p>	<p>Zdaniem Agencji ocenianą interwencję porównano z właściwym komparem.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AK wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Nucalea (mepolizumab) w porównaniu do wybranych komparatorów: leczenia standardowego (SoC) oraz omalizumabu w leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO.

**Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	dorośli chorzy na ciężką, oporną na leczenie astmę eozynofilową	niespełnienie kryteriów włączenia	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
<b>Interwencja</b>	mepolizumab w dawce 100 mg podskórnym (lub 75 mg dożylnie) co 4 tygodnie, stosowany jako leczenie uzupełniające do leczenia standardowego	niespełnienie kryteriów włączenia	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●leczenie standardowe (SoC) (w badaniach odpowiadające interwencji w grupie kontrolnej)</li> <li>●omalizumab stosowany jako terapia uzupełniająca do leczenia standardowego, w dawce dopasowanej do masy ciała i stężenia IgE według zalecanego schematu</li> </ul>	niespełnienie kryteriów włączenia	Komparatory zdefiniowane prawidłowo.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●klinicznie istotne zaostrzenia astmy (wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji lub podania doustnych kortykosteroidów),</li> <li>●czas do zaostrzenia astmy,</li> <li>●kontrola objawów astmy (ACQ), zmniejszenie zużycia leków</li> <li>●przeciwastmatycznych (zwłaszcza doustnych glikokortykosteroidów),</li> <li>●badania czynnościowe układu oddechowego (FEV1, przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, PEF),</li> <li>●jakość życia (SGRQ, AQLQ), przeżycie całkowite, bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie (serious),</li> <li>●związane z leczeniem lub prowadzących do jego zakończenia)</li> </ul>	niezgodne z kryteriami włączenia	Punkty końcowe poprawne, zgodne z kryteriami oceny skuteczności i monitorowania w programie lekowym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej,</li> <li>● badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych – w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach;</li> <li>● abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● opisy przypadków,</li> <li>● badania wtórne, w tym m.in.: przeglądy systematyczne i niesystematyczne,</li> <li>● opracowania poglądowe, monografie, notatki;</li> <li>● abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dotyczące badań nieopublikowanych w pełnym tekście lub bez dostępu do wyników w ogólnodostępnych materiałach</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Inne kryteria</b>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano wyszukiwania min. w bazach Medline, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 04.04.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 17 października 2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli 1 publikację pełnotekstową, która została opublikowana po dacie złożenia wniosku: Lugogo 2016 która przedstawia badanie COSMOS stanowiące fazę wydłużoną prób SIRIUS i MENSA.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 12 publikacji opisujących 9 badań RCT:

- 3 badania oceniające mepolizumab DREAM (Pavord 2012, Prazma 2014), MENSA (Ortega 2014) i SIRIUS (Bel 2014);
- 6 badań oceniających omalizumab Chanez 2010, ETOPA (Ayres 2004, Niven 2008), EXALT (Bousquet 2011, Siergiejko 2011), Hanania 2011, INNOVATE (Humbert 2005), QUALITX (Rubin 2012).

Dodatkowo Wnioskodawca opisał 2 abstrakty konferencyjne prezentujące wyniki badań MENSA i SIRIUS dla podgrup klasyfikowanych w zależności od wcześniejszej terapii omalizumabem, 1 streszczenie z dodatkowymi danymi do badania SIRIUS: Bel 2014a, oraz 2 streszczenia dotyczące wydłużonej fazy badań MENSA i SIRIUS: COSMOS – Albers 2016 i Prazma 2016. Wnioskodawca uwzględnił również dokument odnaleziony na stronie producenta leku o akronimie MEA115661 GSK opisujący wydłużoną fazę badań MENSA i SIRIUS.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania mepolizumab vs placebo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>MENSA</b></p> <p>(Ortega 2014, CT MENSA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Międzynarodowe (n=6) wieloośrodkowe (n=270) badanie 3 fazy.</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> DB</p> <p><b>Hipoteza:</b> superiority</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <p>- MEPO: dawka 75 mg iv + PLC sc co 4 tyg.;</p> <p>- MEPO: dawka 100 mg sc + PLC iv co 4 tyg.</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>- PLC podanie podskórne i dożylnie co 4 tyg.</p> <p>Zarówno w grupach interwencji jaki i komparatora równolegle stosowano terapię standardową (SoC).</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>1-6 tyg. – faza wstępna, 32 tyg. – faza główna, 8 tyg. – dodatkowa obserwacja.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &gt;12 lat , waga &gt;45 kg.,</li> <li>• diagnoza astmy eozynofilowej lub wysokie prawdopodobieństwo astmy eozynofilowej - liczba eozynofili w krwi obwodowej <math>\geq 300/\mu\text{l}</math> w okresie 12 mies. przed skryningiem lub <math>\geq 150/\mu\text{l}</math> w fazie wstępnej,</li> <li>• wysokie dawki wziewnych CS(stosowanie powyżej 880 mcg/dziennie fluticasone propionate lub jego odpowiedn ków) przez okres co najmniej 12 mies. przed rozpoczęciem badania,</li> <li>• stosowanie dodatkowej terapii kontrolującej oprócz CS przez okres min 3 mies. lub brak skuteczności dodatkowej terapii przez okres 3 mies.,</li> <li>• występowanie 2 lub więcej zaostrzeń wymagających stosowania CS systemowych,</li> <li>• utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość FEV1 &lt; 80% przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (chorzy <math>\geq 18</math> lat), &lt; 90% lub współczynnik FEV1/FVC &lt; 0,8 (chorzy w wieku 12-17 lat),</li> </ul> <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• palenie tytoniu (lub palenie w przeszłości powyżej 10 paczkolet),</li> <li>• inne klinicznie istotne choroby płuc,</li> <li>• omalizumab stosowany w przeciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania,</li> <li>• regularne stosowanie CS doustnych/systemowych we wskazaniu innym niż astma w przeciągu ostatnich 12 mies. lub przyjmowanie dostawowo/domięśniowo krótkodziałających CS w ciągu 1 miesiąca lub stosowanie długodziałających CS domięśniowo w ciągu 3 mies. przed badaniem,</li> <li>• choroba pasożytnicza w przeciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>• otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed badaniem.</li> </ul> <p><b>Populacja:</b></p> <p>576 pacjentów włączono do fazy zaślepionej:</p> <p>-grupa MEPO iv n=191 (ukończyło 175)</p> <p>-grupa MEPO sc n=194 (ukończyło 185)</p> <p>-grupa PLC n=191 (ukończyło 179)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba istotnie klinicznych zaostrzeń w ciągu roku wymagających: stosowania CS systemowych przez co najmniej 3 dni, wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym, hospitalizacji.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena funkcji płuc,</li> <li>• ilość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji rocznie,</li> <li>• czas do pierwszego zaostrzenia astmy,</li> <li>• ocena zmian wartości FEV1</li> <li>• kontrola astmy,</li> <li>• ocena jakości życia,</li> <li>• odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta i lekarza,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

<p><b>SIRIUS</b></p> <p>(Bel 2014, CT Sirius)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Międzynarodowe (n=10), wieloośrodkowe (n=38) badanie 3 fazy.</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak</p> <p><b>Zaślepienie:</b> DB</p> <p><b>Hipoteza:</b></p> <p><b>Interwencja:</b> - MEPO: dawka: 100 mg sc. co 4 tyg. + OCS (prednizon/prednizolon)</p> <p><b>Komparator:</b> - PLC (sól fizjologiczna 0,9%) podanie podskórne co 4 tyg.+ OCS (prednizon/prednizolon)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 3-8 tyg. – faza wstępna, 24 tyg. – faza główna .</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt;12 lat, waga min. 45 kg,</li> <li>diagnoza astmy eozynofilowej lub wysokie prawdopodobieństwo astmy eozynofilowej,</li> <li>CS systemowe: stosowane w okresie 6 mies. przed rozpoczęciem badania,</li> <li>CS doustne: stosowane w okresie 4 tyg. Przed rozpoczęciem badania (prednizon lub inny lek w równoważnej dawce 5.0-25 mg/dziennie),</li> <li>CS wziewne: regularne stosowanie wysokich dawek w okresie 6 mies. przed 1 wizytą (≥ 880µg/dzień ekwiwalentu flutykazonu – chorzy powyżej 18 lat; ≥ 440 µg/dzień –chorzy w wieku 12-17 lat, w przypadku leków skojarzonych ICS/LABA najwyższa dopuszczona dawka ICS),</li> <li>stosowanie innych leków kontrolujących astmę przez ≥ 3 mies., lub udokumentowane niepowodzenie 3-miesięcznej terapii lekiem kontrolującym objawy astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy (LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, teofilina),</li> <li>przewlekła obturbacja oskrzeli ( FEV1&lt;80%).</li> </ul> <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>palenie tytoniu (lub palenie w przeszłości powyżej 10 paczolat),</li> <li>choroba pasożytnicza w przebiegu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>inne klinicznie istotne choroby płuc,</li> <li>istotne klinicznie choroby: układu krążenia, układu krwiotwórczego, choroby metaboliczne immunologiczne – niekontrolowane standardowym leczeniem,</li> <li>stosowanie omalizumabu w przebiegu 130 dni przed pierwszą wizytą.</li> </ul> <p><b>Populacja:</b> -grupa MEPO: n=69 (ukończyło 66), 3 pt. nie ukończyło badania z powodu zdarzeń niepożądanych, -grupa PLC: n= 66 (ukończyło 62), 1 pt. przerwał udział w badaniu, 2 pt. doświadczyło zdarzeń niepożądanych.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>procentowa redukcja dawki dziennej OCS w okresie pomiędzy 20 a 24tyg. badania w porównaniu do dawki ustalonej w fazie wstępnej.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych z ≥ 50% redukcją dawki OCS,</li> <li>odsetek chorych z redukcją dawki OCS do ≤ 5 mg/dziennie,</li> <li>odsetek chorych, u których możliwe było odstawienie OCS,</li> <li>ocena mediany procentowych zmian dawki OCS,</li> <li>roczna częstość występowania zaostrzeń astmy,</li> <li>zmiany FEV1,</li> <li>jakość życia ( wg kwestionariusza SGRQ</li> <li>kontrola objawów astmy( wg kwestionariusza ACQ),</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>COSMOS</b></p> <p>(Lugogo 2016, CT COSMOS)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Międzynarodowe (n=19), wieloośrodkowe (n= 139) badanie otwarte 3 fazy.</p> <p><b>Interwencja:</b> MEPO: dawka 100 mg sc co 4 tyg. przez 12 mies.</p> <p><b>Komparator:</b> brak</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 52 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 12 r.ż.,</li> <li>ukończenie badania SIRIUS lub MENSA,</li> <li>stosowanie kortykosteroidów kontrolujących astmę</li> </ul> <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych w poprzednich badaniach,</li> <li>znaczące pogorszenie się stanu zdrowia w ocenie lekarza,</li> <li>palenie tytoniu,</li> <li>występowanie choroby nowotworowej, zaburzeń funkcjonowania wątroby czy układu krążenia.</li> </ul> <p><b>Populacja:</b> - grupa wcześniej stosująca PLC: n=237 (ukończyło 217), - grupa wcześniej stosująca MEPO: n=414 (ukończyło 368), Wszyscy pacjenci pochodzili z prób MENSA I SIRIUS.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>długoterminowa ocena bezpieczeństwa – wystąpienie jakichkolwiek AE).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba pacjentów z pozytywnym wynikiem testu na występowanie przeciwciał anti-MEP i przeciwciał Nab,</li> <li>liczba zaostrzeń astmy w ciągu roku,</li> <li>zmiany w kontroli astmy (kwestionariusz ACQ),</li> <li>zmiany FEV1,</li> <li>liczba pacjentów którzy przerwali leczenie/ wymagali hospitalizacji z powodu AE,</li> <li>liczba pacjentów z reakcją alergiczną.</li> </ul>

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - omalizumab

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Chanez 2010</b> (Chanez 2010, CT Chanez)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma SAS</p>	<p>Wieloośrodkowe (n=6, Francja) badanie 4 fazy</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak</p> <p><b>Zaślepienie:</b> DB</p> <p><b>Hipoteza:</b> superiority</p> <p><b>Interwencja:</b> - OMA (dawkowanie zgodnie z ChPL) sc. co 2/4 tyg. + SoC</p> <p><b>Komparator:</b> - PLC podanie sc. co 2/4 tyg. + SoC</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 16 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka, przewlekła, niekontrolowana astma alergiczna,</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>FEV<sub>1</sub> &lt; 80% wartości należnej,</li> <li>częste dzienne objawy (<math>\geq 4</math> dni w tygodniu) lub wybudzenia nocne (<math>\geq 1</math> tygodniowo),</li> <li>wielokrotne ciężkie zaostrzenia astmy (<math>\geq 2</math>), ciężkie zaostrzenia astmy wymagające niezaplanowanych interwencji medycznych systemowymi CS lub hospitalizacji/wizyty na SOR w poprzednim roku,</li> <li>stosowanie wysokich dawek ICS (&gt; 1000 <math>\mu</math>g dipropionianu beklometazonu lub równoważnika) i LABA,</li> <li>alergia na całoroczny alergen (dodatni test skóry punktowy lub reaktywność in vitro na alergen, test radioalergosorpcji),</li> <li>całkowity poziom IgE w surowicy <math>\geq 30</math> i <math>\leq 700</math> IU/ml.</li> </ul> <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>palenie powyżej 20 paczkolet,</li> <li>pacjenci u których wystąpiło zaostrzenie astmy 4 tyg. przed rozpoczęciem badania,</li> <li>nadwrażliwość na omalizumab lub inny składnik leku.</li> </ul> <p><b>Populacja:</b> Pacjenci z przewlekłą, ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną: - grupa OMA: n=20 (3 pt. przerwało terapię), - grupa PLC: n=11 (3 pt. przerwało terapię).</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>porównanie zmian ekspresji receptorów Fc<math>\epsilon</math>RI na komórkach bazofili oraz pDC2 obecnych we krwi w grupie OMA i PLC po 16 tyg. leczenia</li> <li>porównanie zmian w intensywności fluorescencji Fc<math>\epsilon</math>RI na komórkach bazofili oraz pDC2 obecnych we krwi w grupie OMA i PLC po 16 tyg. leczenia.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>objawy astmy w ciągu tygodnia (liczba dni z objawami astmy, ratunkowe użycie SABA, liczba wybudzeń nocnych, liczba dni z upośledzeniem codziennej aktywności, liczba dni absencji w pracy lub szkole, hospitalizacja, nieplanowane wizyty w ośrodkach służby zdrowia, poranna PEF)</li> <li>kontrola astmy (wg kryteriów ANAES)</li> <li>całościowa ocena efektywności klinicznej leczenia przez lekarza</li> <li>zaostrzenia astmy</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>ETOPA</b> (Ayres 2004, Niven 2008)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<p>Wieloośrodkowe (n=49), międzynarodowe (Francja, Niemcy, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania) badanie otwarte</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak</p> <p><b>Hipoteza:</b> superiority</p> <p><b>Interwencja:</b> - OMA: dawka uzależniona od masy ciała i poziom przeciwciał IgE co 2 lub 4 tyg. + SoC</p> <p><b>Komparator:</b> - SoC według wytycznych NHLBI</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 4 tyg. - faza wstępna, 52 tyg. - faza randomizowana.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 12-75 lat,</li> <li>przewlekła &gt; 2 lata, umiarkowana do ciężkiej astma alergiczna (do analizy włączono jedynie wyniki podgrupy pacjentów z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną, astmą alergiczną),</li> <li>astma niedostatecznie kontrolowana (<math>\geq 1</math> wizyta na SOR/hospitalizacja i <math>\geq 1</math> przypadek użycia dodatkowych OCS z powodu astmy w ostatnim roku),</li> <li>FEV<sub>1</sub> <math>\geq 12\%</math> 30 minut po inhalacji 200 <math>\mu</math>g sa butamolu (dawka do 400 <math>\mu</math>g podawana za pomocą inhalatora lub do 5 mg podawana za pomocą nebulizatora),</li> <li>przyjmowanie <math>\geq 400</math> <math>\mu</math>g/d (wiek &lt; 18 lat) lub <math>\geq 800</math> <math>\mu</math>g/d (dorośli) dipropionianu beklometazonu lub odpowiednika, do analizy włączeni jedynie pacjenci przyjmujący &gt; 1000 <math>\mu</math>g/d BDP),</li> <li>dodatni wyn k testu skórno-punktowego dla co najmniej 2 klinicznie istotnych antygenów,</li> <li>całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml.</li> </ul> <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>aktywna choroba płuc lub inna klinicznie istotna choroba układowa,</li> <li>pacjenci poddani immunosupresji u których poziom IgE pozostał podwyższony z innych przyczyn niż atopia,</li> <li>pacjenci poddani odczulaniu za pomocą immunoterapii.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>roczna liczba zdarzeń związanych z zaostrzeniem astmy – ADRI (zapisy w dzienniku pacjenta dotyczące <math>\geq 1</math> z następujących zdarzeń: stosowanie ICS /antybiotyków przez <math>\geq 2</math> dni, nieobecność w pracy/szkole z powodu astmy <math>\geq 2</math> dn, dodatkowe wizyty lekarskie, hospitalizacje wizyty na SOR).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>klinicznie istotne zaostrzenia astmy w ciągu roku - zdefiniowane jako epizody pogorszenia wymagające użycia ICS,</li> <li>ocena funkcji płuc ( FEV<sub>1</sub>),</li> <li>ratunkowe użycie salbutamolu,</li> <li>ocena jakości życia (kwestionariusz mini AQLQ),</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>



		<p><b>Populacja:</b>  Pacjenci (12-75 lat) z przewlekłą, ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną  - grupa OMA n=155  - grupa SoC n =49  Brak informacji o utracie chorych z badania.</p>	
<p><b>EXALT</b>   (Bousquet 2011, Siergiejko 2011)  <u>Źródło</u>  finansowania:  Novartis Pharma AG</p>	<p>Międzynarodowe (n= 14) wieloośrodkowe (n=106) badanie otwarte.  <b>Randomizacja:</b> tak  <b>Hipoteza:</b> superiority  <b>Interwencja:</b>  - OMA: dawka 75-300 mg co 4 tyg. lub 225-375 mg co 2 tyg. (uzależniona od masy ciała i poziomu IgE) + SoC  <b>Komparator:</b>  - SoC  <b>Okres obserwacji:</b>  32 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>  •wiek 12-75 lat, waga 20-150 kg,  •przewlekła, ciężka astma alergiczna,  • ≥ 2 ciężkie zaostrzenia astmy (wymagające leczenia systemowymi kortykosteroidami) pomimo stosowania ≥ 800 µg BDP lub odpowiedn ka i LABA w ciągu 3 lat przed badaniem,  • ≥ 1 ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu poprzedniego roku,  • całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml,  • dodatni wyn k testu skórno punktowego lub testu radioalergosorbcji dla co najmniej jednego całorocznego alergenu,  • odwracalność FEV1 ≥ 12% w ciągu 30 min. od zastosowania 2-4 x 100 µg salbutamolu,  • FEV1 40-80% wartości należnej,  • pacjenci mogli przyjmować leki przeciwastmatyczne (np. OCS, teofilinę, antyleukotreiny, kromony), jeżeli podawanie było stabilne &gt; 4 tyg. przed randomizacją, dozwolone także było stosowanie LABA jako leków ratunkowych  <u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u>  •stosowanie:systemowych kortykosteroidów ( przyjmowane z powodów innych niż astma); leków β-adrenergicznych, immunosupresyjnych, antycholinergicznycy oraz terapii odczulającej odczulającej ze stabilną dawką leków podtrzymujących&lt;3 miesiące przed pierwszą wizytą,  •aktywna choroba płuc nie związana z astmą,  •wcześniejsza terapia omalizumabem,  •podwyższony poziom IgE z innych powodów niż alergia.  <b>Populacja:</b>  Pacjenci z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną  - grupa OMA: n= 272  - grupa SoC : n= 128</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u>  •odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie omalizumabem w 16 i 32 tyg. ( odpowiedź oceniana przez lekarza wg skali GETE*)  <u>Drugorzędowy:</u>  •pacjenci nie wykazujący odpowiedzi na leczenie w 16 i 32 tyg.  • ocena skuteczności terapii przez pacjenta wg GETE ,  • zmiana FEV<sub>1</sub>,  • klinicznie istotne zaostrzenie astmy (definiowane jako pogorszenie objawów wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów) w ciągu 32 tyg. terapii,  • ciężkie zaostrzenia astmy w ciągu 32 tyg. terapii (zdefiniowane jako klinicznie istotne zaostrzenia z 1 ze zdarzeń: hospitalizacją i/lub intubacją, wizytą na SOR, duszności w spoczynku lub PEF lub FEV<sub>1</sub>&lt; 60% wartości należnej, lub &gt; 30% spadku PEF w 2 kolejnych dniach),  • hospitalizacje i wizyty ratunkowe z powodu zaostrzenia astmy,  • kontrola astmy wg ACQ,  • wybudzenia nocne wymagające podania leków ratunkowych  • zmiany w użyciu OCS,  •profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Hanania 2011</b>   (Hanania 2011)   <u>Źródło</u>  finansowania:  Genentech,  Novartis  Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe (Kanada, USA) wieloośrodkowe (n=197)  <b>Randomizacja:</b> tak  <b>Zaslepienie:</b> DB  <b>Hipoteza:</b> superiority  <b>Interwencja:</b>  -OMA: dawka od 0,008 mg sc. co 2 tyg. sc. lub od 0,016 co 4 tyg. sc. (dawka uzależniona od masy ciała i</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>  •przewlekła, ciężka astma alergiczna (&gt; 1 rok),  •wiek 12-75 lat, waga 30-150 kg,  •astma niedostatecznie kontrolowana pomimo terapii wysokimi dawkami ICS i LABA (z/bez dodatkowych leków kontrolujących astmę),  •≥ 1 nocne wybudzenie w tygodniu z powodu astmy,  •dziennie objawy wymagające zastosowania leków ≥ 2 dni w tygodniu w ciągu 4 tyg. poprzedzających włączenie do badania oraz 2 następujących po sobie tyg. w ciągu 4 tyg. przed randomizacją,</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u>  • częstość zaostrzeń astmy w ciągu 48 tyg. terapii (def. zaostrzenia: pogorszenie objawów wymagające ICS przez ≥ 3 dni, dla chorych otrzymujących OCS wzrost średniej dawki dziennej prednizolonu lub odpowiednika o ≥ 20 mg.).  <u>Drugorzędowy:</u>  • zmiany nasilenia ciężkich objawów astmy</p>

	<p>poziomu IgE) + SoC  <b>Komparator:</b>  - PLC + SoC  <b>Okres obserwacji:</b>  2-4 tyg. - faza wstępna,  48 tyg. - faza randomizowana</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> zaostrzenie astmy w ciągu ostatniego roku (definiowane jako nasilenie objawów astmy wymagające podania systemowych CS),</li> <li>• stosowanie <math>\geq 500</math> <math>\mu</math>g flutykazonu 2 razy dziennie lub odpowiednika oraz LABA (salmeterol 50 <math>\mu</math>g BID lub formoreol 12 <math>\mu</math>g BID) przez <math>\geq 8</math> tyg. przed włączeniem do badania,</li> <li>• dodatni wyn k testu skórnoego punktowego lub testu radioalergosorbpcji dla istotnego aeroalergena udokumentowany 12 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>• FEV1 40-80% wartości naleźnej, całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml.</li> </ul> <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaostrzenie astmy wymagające intubacji w okresie 12 mies. przed włączeniem do badania lub zaostrzenia wymagającego leczenie systemowymi CS (lub wzrostu wyjściowej dawki OCS) w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania,</li> <li>• aktywna choroba płuc inna niż astma,</li> <li>• leczenie OMA w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>• podwyższony poziom IgE z innego powodu niż alergia.</li> </ul> <p><b>Populacja:</b>  Pacjenci (12-75 lat) z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną  - grupa OMA n= 427 ( 83 pacjentów nie ukończyło badania)  - grupa PLC n=421 ( 94 pacjentów nie ukończyło badania)</p>	<p>w 48 tyg.(skala TASS),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zużycie leków ratunkowych (albuterol),</li> <li>• jakość życia (kwestionariusza AQLQ),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>INNOVATE</b>  (Humbert 2005,  Humbert 2008)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u>  Novartis Pharma AG</p>	<p>Międzynarodowe (n=14)  wieloośrodkowe (n=108)  <b>Randomizacja:</b> tak  <b>Zasłepienie:</b> DB  <b>Hipoteza:</b> superiority  <b>Interwencja:</b>  - OMA <math>&gt;0,016</math> mg/kg/IgE sc. + SoC  <b>Komparator:</b>  - PLC sc. + SoC  <b>Okres obserwacji:</b>  8 tyg. - faza wstępna,  28 tyg. - faza randomizowana,  16 tyg. - faza przedłużona</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka przewlekła astma wymagająca regularnego stosowania <math>\geq 1000</math> <math>\mu</math>g/d BDP lub odpowiednika oraz LABA,</li> <li>• wiek 12-75 lat,</li> <li>• dodatni wyn k testu skórnoego punktowego na <math>\geq 1</math> aeroalergen, całkowity poziom IgE w surowicy <math>\geq 30</math> i <math>\leq 700</math> IU/ml,</li> <li>• FEV1 <math>\geq 40\%</math> i <math>\leq 80\%</math> wartości naleźnej i obecne objawy astmy oraz odwracalność FEV1 <math>\geq 12\%</math> 30 minut po inhalacji do 400 <math>\mu</math>g salbutamolu lub nebulizacji do 5 mg salbutamolu,</li> <li>• pomimo stosowania wysokich dawek ICS oraz LABA <math>\geq 2</math> zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów lub 1 ostre zaostrzenie (definiowane jako spadek PEF/FEV1 <math>&lt; 60\%</math> wartości naleźnej, wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów) prowadzące do hospitalizacji lub leczenia na SOR w ciągu ostatniego roku,</li> <li>• podtrzymujące OCS (<math>\leq 20</math> mg/d) dozwolone, jeżeli w przeciągu ostatniego roku wystąpiło co najmniej 1 zaostrzenie astmy.</li> </ul> <p><u>Niektóre kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie zaostrzeń w ciągu 4 tyg. przed randomizacją,</li> <li>• leczenie za pomocą metotreksatu , cyklosporyn, soli złota, troleandomycyny w przeciągu 3 miesięcy przed badaniem.</li> </ul> <p><b>Populacja:</b>  Pacjenci z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną:  - grupa OMA: n=209 (30 pacjentów nie ukończyło badania),  - grupa PLC: n=210 (22 pacjentów nie ukończyło badania).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość klinicznie istotnych zaostrzeń w ciągu 28 tyg. terapii (pogorszenie astmy wymagające leczenia systemowymi CS).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba hospitalizacji, wizyt na SOR nieplanowych ,z powodu zaostrzeń choroby,</li> <li>• ocena objawów astmy, PEF i zużycia leków ratunkowych przy pomocy dzienniczka pacjenta,</li> <li>• jakość życia (kwestionariusz AQLQ),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

<p><b>QUALITX</b></p> <p>(Rubin 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<p>Wieloośrodkowe ( n= .Brazylia) badanie otwarte</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak</p> <p><b>Hipoteza:</b> superiority</p> <p><b>Interwencja:</b> - OMA dawka: 150-375 mg sc. co 2 lub 4 tyg. (dawka uzależniona od masy ciała i poziomu IgE) + SoC</p> <p><b>Komparator:</b> - SoC (LABA + wziewne CS).</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 20 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka, przewlekła, niedostatecznie kontrolowana astma pomimo stosowania wysokiej dawki ICS (≥500 µg/d flutykazonu lub odpowiedn ka) i LABA,</li> <li>• wiek 12-75 lat, waga 20-150 kg,</li> <li>• całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml,</li> <li>• dodatni wyn k testu skórno punktowego na ≥ 1 aeroalergen.</li> </ul> <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby psychiczne,</li> <li>• stosowanie systemowych CS z innych powodów niż astma</li> <li>• leczenie za pomocą metotreksatu , cyklosporyn, soli złota, troleandomycyny w przebiegu 3 miesięcy przed badaniem.</li> </ul> <p><b>Populacja:</b> Pacjenci z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną: - grupa OMA: n=78 ( ukończyło 59), - grupa : n=38 (ukończyło 29).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - jakość życia po 20 tyg. terapii (kwestionariusz AQLQ ).</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość zaostrzeń astmy,</li> <li>• zużycie leków ratunkowych,</li> <li>• ocena czynności płuc,</li> <li>• ocena skuteczności leczenia (wg GETE),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
---	---	---	---

\*GETE Global Evaluation of Treatment Effectiveness Ocena przez lekarza lub pacjenta poprawy kontroli astmy w 5 stopniowej skali: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa astmy), umiarkowana (dostrzegalna, aleniewielka poprawa astmy), słaba (brak znaczącej poprawy), pogorszenie (pogorszenie kontroli astmy).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.7. AK wnioskodawcy.

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

Do analizy włączono 9 badań randomizowanych, w tym 6 podwójnie zaślepionych (DREAM, MENSA, SIRIUS, *Chanez 2010*, *Hanania 2011*, INNOVATE) i 5 *open label* (ETOPA, EXALT, QUALITX). Dodatkowo włączono 1 badanie jednoramienne (COSMOS – faza przedłużona badań MENSA i SIRIUS).

Badanie ETOPA ocenione zostało na 1 punkt w skali Jadad (brak informacji na temat utraty chorych z badania, brak zaślepienia), badanie QUALITX na 2 punkty (brak zaślepienia brak opisu randomizacji), badania DREAM MENSA, SIRIUS, *Chanez 2010*, *Hanania 2011* i INNOVATE na 5 punktów, badanie EXALT na 3 punkty (brak zaślepienia).

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Fragmenty z AK wnioskodawcy:

- „analizowane badania dotyczące mepolizumabu były zbliżone pod względem analizowanej populacji chorych na astmę – uwzględniały chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową; w badaniach DREAM i MENSA dodatkowym kryterium był brak kontroli choroby – co najmniej dwa zaostrzenia astmy w poprzedzającym roku, natomiast w badaniu SIRIUS, ze względu na odmienny cel, uwzględniono inne kryterium włączenia – konieczność przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów (niemniej charakterystyki wyjściowe populacji w tym badaniu wskazują, że, także u nich występował brak kontroli choroby – średnia liczba zaostrzeń wyniosła około 3 w poprzedzającym roku, średni wynik kwestionariusza ACQ > 2); ponieważ jednak w badaniu SIRIUS założono w protokole redukcję dawek przewlekle stosowanych OCS pod kontrolą m.in. objawów choroby, wyniki tej próby klinicznej analizowano oddzielnie;
- w próbach klinicznych obecne były różne dawki i różne drogi podania mepolizumabu – lek stosowano dożylnie lub podskórnym w szerokim zakresie dawek; ponieważ obecnie charakterystyka produktu leczniczego zaleca stosowanie tego leku podskórnym w dawce 100 mg, w pierwszej kolejności do opisu wybrano taką dawkę, celem poszerzenia efektywności klinicznej w opisie uwzględniono także dożylną drogę podania mepolizumabu w dawce równo-ważnej do obecnie zalecanej; na podstawie dostępnych danych (charakterystyka produktu leczniczego, protokoły odnalezionych badań) ustalono, że równoważną dawką podawaną do-żylnie jest 75 mg mepolizumabu;
- dane dla wydłużonej fazy badań MENSA oraz SIRIUS (próba COSMOS) pochodzą z doniesień konferencyjnych, materiałów dostępnych na stronie producenta oraz w bazie *clini-caltrials.gov*, gdyż wyniki tego badania nie zostały jeszcze opublikowane w formie publikacji; nie odnaleziono badań z randomizacją bezpośrednio porównujących mepolizumabu z omalizumabem, dlatego zdecydowano się na porównanie pośrednie przez wspólny komparator – terapię standardową, które z natury odznacza się ograniczoną wiarygodnością i wymaga ostrożnej interpretacji wyników. Dodatkowo, jako możliwe ograniczenia porównania pośredniego należy uwzględnić:
  - badania włączone do porównania pośredniego charakteryzowały się umiarkowaną homogenicznością głównie z powodu zróżnicowanej jakości badań po stronie omalizumabu (w tym badanie ETOPA otrzymujące 1/5 punkt w skali Jadad, dodatkowo dane na temat podgrupy spełniającej kryteria populacji docelowej w tym badaniu pochodziły z analizy *post hoc*); ponadto w badaniach do mepolizumabu uwzględniono potencjalnie bardziej obciążoną populację, gdyż wymagano > 2 liczby zaostrzeń (DREAM, MENSA), podczas gdy w próbach dla omalizumabu wymagano liczby > 1 za-ostrzeń; zwiększenie homogeniczności badań uzyskano jednak w analizach wrażliwości, uwzględniających zidentyfikowane różnice;
  - omalizumab stanowi komparator dla mepolizumabu w szczególnej populacji chorych wykazujących jednocześnie fenotyp astmy alergicznej IgE-zależnej oraz astmy eozynofilowej – z uwagi jednak na brak dostępnych danych dla takiej podgrupy, porównanie pośrednie przeprowadzono w całej populacji analizowanych badań.”

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu DREAM i jednej grupie badania MENSA droga podania MEPO nie jest zgodna z wnioskiem i zarejestrowaną drogą podania,
- W badaniu ETOPA nie podano odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,

- Heterogeniczność badań nad omalizumabem, m.in. w zakresie kryteriów włączenia, okresu obserwacji, punktów końcowych.
- Ograniczona liczba danych długookresowych związanych z bezpieczeństwem dawki 100 mg podawanej we wstrzyknięciu podskórnym (EMA/671186/2015),
- Ograniczona liczba danych na temat bezpieczeństwa stosowania leku Nucala u osób starszych (EMA/671186/2015).
- Brak jest danych na temat skuteczności wnioskowanej terapii w przypadku subpopulacji chorych z relatywnie niskim poziomem eozynofilii, np. w zakresie 150-500 komórek/ $\mu$ l.

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

Jakościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzono metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa dla mepolizumabu i omalizumabu zgodnie z zaleceniami QUOROM natomiast w porównaniu pośrednim mepolizumab vs. omalizumab wykorzystano metodę Buchera w przypadku występowania metaanaliz, a w przypadku braku metaanalizy – wyniki pojedynczych prób klinicznych.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na **przeżycie całkowite**.

W odnalezionych doniesieniach wpływ na przeżycie pacjentów nie stanowił pierwszorzędowego punktu końcowego, liczbę zgonów analizowano w ramach analizy bezpieczeństwa.

Jakość życia **była analizowana jako** drugorzędowy punkt końcowy.

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wnioskodawca w AK przedstawił wyniki badań porównujące MEPO + SoC z PLC +SoC oraz porównania pośredniego MEPO z OMA, w których uwzględnił badania, w których oprócz wnioskowanego podania podskórnego zastosowano również podanie dożylnie. W AWA zostały przedstawione tylko wyniki dla wnioskowanego podania podskórnego MEPO (wykluczono badanie DREAM oraz wyniki dla grupy MEPO iv. z badania MENSA). Szczegółowe wyniki tych badań znajdują się AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Ocena jakości życia – badania nad mepolizumabem

Jakość życia została oceniona w obu badaniach nad MEPO i stanowiła ona drugorzędowy punkt końcowy w każdym z badań. Wykorzystano kwestionariusz SGRQ w którym niższy wynik oznacza poprawę jakości życia – w próbach MENSA oraz SIRIUS. Zestawienie danych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Ocena jakości życia – badania nad mepolizumabem

Badanie	MEPO			Kontrola			MD Zmiana względem PLC (95% CI)	p
	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	średnia zmian (SD) [pkt]	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	Średnia zmian (SD) [pkt]		
<b>MENSA</b>	194	47.9 (19.4)	-16.0 (1.1)	191	46.9 (19.8)	-9.0 (1.2)	<b>-7.0 (-10.2;-3.8)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>SIRIUS</b>	69	50 (18)	- 8.8 (1.7)	66	45(18)	- 3.1 (1.7)	<b>-5.80(-10.60;-1.0)</b>	<b>=0,019</b>

W badaniu MENSA wykonana ocena jakości życia w 32 tyg. obserwacji wykazała korzystny efekt stosowania MEPO w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej który był istotny statystycznie (-7.0 (95%CI:-10.2;-3.8, p<0,001). Wyniki dla wyodrębnionej subpopulacji pacjentów (n=177), u których liczba eozynofili we krwi była  $\geq 500$  komórek/ $\mu$ l, wskazują na korzystny wpływ MEPO (-17,5 pkt) na jakość życia w porównaniu do PLC (-8,6 pkt), nie wykonano analizy statystycznej wyników dla tej subpopulacji jednak różnica zmian wobec kontroli jest większa niż w przypadku populacji ogólnej i wyniosła 8,6 pkt dla MEPO.

Ocena jakości życia wg SGRQ w próbie SIRIUS wykazała istotną statystycznie poprawę po 24 tyg. leczenia na korzyść MEPO w porównaniu do PLC -5.80 ( 95% CI: -10.60;-1.0, p =0,019).

## Skuteczność – badania nad mepolizumabem

### Zaostrzenia astmy

W badaniach głównych dotyczących leczenia MEPO poddano analizie zmiany w częstości klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w ciągu roku. Próby MENSA i SIRIUS poddały ocenie również zmiany w częstości zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym oraz zaostrzeń wymagająca samej hospitalizacji. Klinicznie istotne zaostrzenia astmy w badaniu MENSA zostały zdefiniowane jako pogorszenie objawów astmy, które wymagało zastosowania systemowych CS przez  $\geq 3$  dni, hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym (obserwacja zaostrzeń była potwierdzona danymi z elektronicznego dzienniczka, prowadzonego przez pacjenta), natomiast w próbie SIRIUS zaostrzenia choroby występowały w przypadku konieczności co najmniej podwojenia dawki CS przez przynajmniej 3 dni lub jako zaostrzenia wymagające hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16. Porównanie skuteczności mepolizumabu z kontrolą, wyniki dot. zaostrzeń astmy badania: MENSA, SIRIUS.

Badanie (okres obserwacji)	MEPO		Kontrola		Rate Ratio (95% CI)	p
	n	średnia l. zaostrzeń/pacjent/rok	n	średnia l. zaostrzeń/pacjent/rok		
<b>Częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w ciągu roku</b>						
<b>MENSA (32 tyg.)</b>	194	0,83	191	1,74	<b>0,47 (0,35; 0,64)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>SIRIUS (24 tyg.)</b>	69	1,44	66	2,12	<b>0,68 (0,47; 0,99)</b>	<b>0,042</b>
<b>Częstość zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji / wizyty na oddziale ratunkowym w ciągu roku</b>						
<b>MENSA (32 tyg.)</b>	194	0,08	191	0,20	<b>0,39 (0,18; 0,83)</b>	<b>0,015</b>
<b>Częstość zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji w ciągu roku</b>						
<b>MENSA (32 tyg.)</b>	194	0,03	191	0,10	<b>0,31 (0,11; 0,91)</b>	<b>0,034</b>

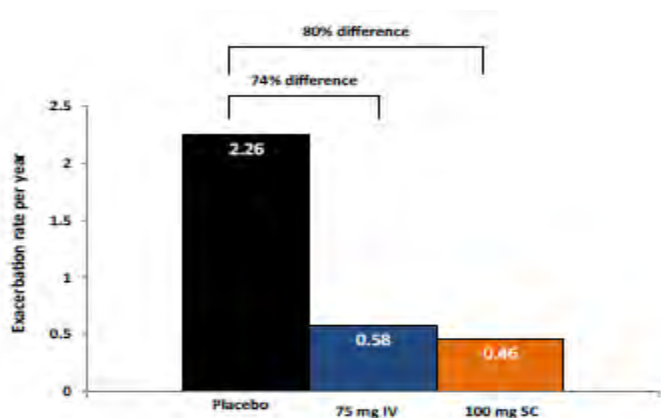
W analizowanych próbach zaobserwowano spadek częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy zarówno w grupie MEPO jak i PLC w porównaniu do wartości wejściowych, jednak w grupie interwencji średnia liczba zaostrzeń była znamienne niższa we wszystkich badaniach w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki badania MENSA w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. liczby klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w ciągu roku wskazują na istotną statystycznie przewagę grupy MEPO (0.83) nad grupą PLC (1.47) RR=0.47 (95%CI: 0.35;0.64, p<0.001), w subpopulacji pacjentów z poziomem eozynofili we krwi powyżej 500 komórek/ $\mu$ l (n=177) grupa przyjmująca MEPO w porównaniu do kontroli wykazywały niższą średnią liczbę zaostrzeń (0,46 vs 2,20).

Podobną zmianę zaobserwowano w próbie SIRIUS gdzie w grupie MEPO częstość istotnych klinicznie zaostrzeń w ciągu roku była o 32% mniejsza w porównaniu do kontroli, różnica ta była istotna statystycznie RR=0,68 (95%CI: (0,47; 0,99), p=0,042). Zaostrzenia wymagające hospitalizacji lub wizyty SOR występowały rzadziej

w grupie MEPO ( 4% vs 11%), analogicznie działo się w przypadku częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji ( 0% vs 11%).

W suplemencie do publikacji MENSA zamieszczono dane w zakresie oceny redukcji klinicznie istotnych zaostrzeń w 32-tyg. dla podgrupy pacjentów z poziomem eozynofilii  $\geq 500$  komórek/ $\mu\text{l}$  (N=177). Wyniki przedstawiono jedynie w formie wykresu bez analizy statystycznej (patrz poniżej).

**Rysunek 1. Redukcja klinicznie istotnych zaostrzeń w 32 tygodniu obserwacji w subpopulacji pacjentów z poziomem eozynofilii  $\geq 500$  komórek/ $\mu\text{l}$  (badanie MENSA)**



Powyższy wykres wskazuje, że różnica w zakresie średniej rocznej liczby zaostrzeń w grupie pacjentów otrzymujących MEPO podskórnie w dawce 100 mg jest o 80% niższa niż w grupie placebo.

#### **Komentarz analityków AOTMiT:**

Na podstawie wyników badania MENSA w zakresie redukcji klinicznie istotnych zaostrzeń można wnioskować, że korzyść kliniczna ze stosowania MEPO dla pacjentów z wyższym poziomem eozynofilii ( $\geq 500$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) jest większa niż w przypadku populacji ogólnej ( $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$ ). Częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w ciągu roku w badanej subpopulacji była o 80% mniejsza niż w grupie placebo, natomiast w przypadku populacji ogólnej różnica ta wynosiła 53% i była istotna statystycznie. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż brak jest danych, w tym analizy statystycznej, dla omawianego punktu końcowego w przypadku podgrupy chorych z poziomem eozynofilii 150-500 komórek/ $\mu\text{l}$ . W świetle powyższych informacji można rozważyć zawężenie populacji docelowej wnioskowanego programu lekowego względem poziomu eozynofilii do grupy pacjentów osiągających największą korzyść z leczenia (patrz. rozdz. 8 niniejszej AWA).

#### **Czas do pierwszego zaostrzenia astmy**

Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu MENSA stanowił czas do pierwszego zaostrzenia astmy, analizę statystyczną wykonano stosując metodę Kaplana-Meiera. Poniżej przedstawiono wyniki prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia do 16 tyg. i 32 tyg. badania oraz hazard względny pojawienia się zaostrzenia w danym okresie obserwacji.

**Tabela 17. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy badanie MENSA.**

Badanie	MEPO		Kontrola		HR (95% CI)	p
	n	ryzyko wystąpienia zaostrzenia [%] (95% CI)	n	ryzyko wystąpienia zaostrzenia [%] (95% CI)		
<b>do 16 tygodnia</b>						
MENSA (32 tyg.)	194	23,6 (18,2; 30,3)	191	44,8 (38,0; 52,2)	bd.	bd.
<b>do 32 tygodnia</b>						
MENSA (32 tyg.)	194	32,8 (26,6; 40,0)	191	56,4 (49,4; 63,7)	0,44 (0,32; 0,60)	< 0,001

W próbie MENSA po 32 tygodniach obserwacji prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń astmy było o 56% mniejsze w grupie wnioskowanej technologii MEPO w porównaniu do kontroli, wynik ten był istotny statystycznie (HR=0,44, 95%CI(0,32;0,60), p<0,001).

### Zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykoidów

W badaniu SIRIUS oceniano wpływ terapii MEPO w dawce 100 mg na zmniejszenie podtrzymujących dawek kortykosteroidów doustnych (OCS), wymaganych do utrzymania kontroli astmy u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Podczas badania pacjenci kontynuowali stosowanie dotychczasowych leków na astmę, z wyjątkiem OCS, których dawka była zmniejszana co 4 tygodnie w fazie redukcji OCS (4 - 20tyg.), tak długo, jak kontrola astmy była utrzymana. W ramach pierwszorzędowego punktu końcowego analizowano procentowe zmniejszenie dawki dobowej OCS (20 - 24tyg.), przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli astmy. Zdefiniowano 5 kategorii: zmniejszenie dawki > 0% do < 50%, 50% do < 75%, 75% do < 90% oraz 90% do 100%, ostatnią kategorię stanowiły przypadki niezmnieszenia dawki OCS/ brak kontroli astmy/ wycofanie z terapii. Kategorie procentowe określały zmniejszenie dawki prednizonu w porównaniu do dawki ustalonej w trakcie fazy optymalizacji OCS. Wyniki dla wszystkich kategorii oraz ogólny odsetek pacjentów z redukcją OCS zostały zagregowane w tabeli poniżej.

Tabela 18. Odsetek chorych uzyskujących określoną procentową redukcję zużycia OCS, badanie SIRIUS.

Procentowe zmniejszenie dawki OCS od wartości początkowej (20 – 24 tyg.)	MEPO		Kontrola		OR (95% CI)**	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Ogółem (wszyscy pacjenci, u których zmniejszono dawkę OCS)</b>	69	44 (64)	66	29 (44)	<b>2,25 (1,13; 4,48)</b> p=0,022#	<b>1,45 (1,05; 2,01)</b> NNT = 6 (3; 30) p = 0,0249	<b>0,20 (0,03; 0,36)</b> p = 0,0185
<b>90-100%</b>	69	16 (23)	66	7 (11)	2,54 (0,97; 6,66) NS	2,19 (0,96; 4,97) NS	0,13 (0,00; 0,25) NS
<b>75-&lt;90%</b>	69	12 (17)	66	5 (8)	2,57 (0,85; 7,75) NS	2,30 (0,86; 6,16) NS	0,10 (-0,01; 0,21) NS
<b>50-&lt;75%</b>	69	9 (13)	66	10 (15)	0,84 (0,32; 2,22) NS	0,86 (0,37; 1,98) NS	-0,02 (-0,14; 0,10) NS
<b>&gt;0-&lt;50%</b>	69	7 (10)	66	7 (11)	0,95 (0,31; 2,88) NS	0,96 (0,35; 2,58) NS	0,00 (-0,11; 0,10) NS
<b>Niezmniejszona dawka OCS/ brak kontroli astmy/ wycofanie z terapii</b>	69	25 (36)	66	37 (56)	<b>0,45 (0,22; 0,89)</b> p=0,022	<b>0,65 (0,44; 0,94)**</b> p=0,024	<b>-0,2 (-0,36; -0,03)**</b> p=0,018

\*obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych, \*\* obliczenia analityka Agencji, # obliczenia autorów OR =2.39 (95% CI: 1.25;4.56), p=0,008

W grupie pacjentów poddanych terapii MEPO zaobserwowano więcej przypadków obniżenia dawki OCS oraz więcej pacjentów gdzie zastosowano wysokie redukcje dawki OCS przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli astmy w porównaniu do pacjentów otrzymujących PLC, wartość OR wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść MEPO 2,25 (95% CI: (1,13; 4,48); p = 0,022). W przypadku niezmnieszenia dawki OCS, braku kontroli astmy lub wycofania z terapii wyższy odsetek pacjentów występował w grupie PLC w porównaniu do pacjentów przyjmujących MEPO, różnica pomiędzy grupami była znamieną statystycznie OR=0,45 (95% CI: (0,44; 0,94), p=0,024).

Tabela 19. Redukcja dawki OCS w badaniu SIRIUS- wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych.

Redukcja dobowej dawki OCS (20 – 24 tyg.)	MEPO		Kontrola		OR (95% CI)*	P	RB (95% CI)**	RD (95% CI)**	P
	N	n (%)	N	n (%)					
<b>OCS ≥ 50%</b>	69	37 (54)	66	22 (33)	<b>2,31 (1,15; 4,64)#</b>	<b>0,018</b>	<b>1,61 (1,07; 2,41)</b>	<b>0,2 (0,04; 0,37)</b>	<b>0,015</b>
<b>OCS ≤5mg/dobę</b>	69	37 (54)	66	21 (32)	<b>2,48 (1,23; 5)#</b>	<b>0,011</b>	<b>1,69 (1,11; 2,55)</b>	<b>0,22 (0,06; 0,38)</b>	<b>0,009</b>
<b>Zaprzestanie stosowania OCS</b>	69	10 (14)	66	5 (8)	2,07 (0,67; 6,41)#	NS	1,91 (0,69; 5,3)	0,07 (-0,04; 0,17)	NS



Mediana % zmniejszenia dawki OCS od wartości początkowej (95% CI)	N	mediana [%](95% CI)	N	mediana [%] (95% CI)	OR (95% CI)	p	RB (95% CI)	RD (95% CI)	p
	69	50.0 (20.0; 75.0)	66	0.0 (-20.0;33.3)	bd.	<b>0,007</b>	bd.	bd.	bd.

\*obliczenia analityka Agencji; \*\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; #obliczenia autorów: OCS  $\geq$  50% OR= 2,26 95% CI: (1,10; 4,65), p= 0,03; OCS  $\leq$ 5mg/dobę 2,45 (1,12; 5,37), p=0,02; Zaprzeszanie stosowania OCS 1,67 (0,49; 5,75) p=0,41.

W okresie od 20 do 24 tygodnia badania, ponad połowa pacjentów leczonych MEPO (54%) osiągnęła zmniejszenie  $\geq$ 50% dawki OCS w stosunku do wartości wyjściowej, w porównaniu do grupy PLC gdzie takie zmniejszenie dawki osiągnięto u 33% procent pacjentów, różnica na korzyść interwencji była istotna statystycznie (OR= 2,31 95% CI: (1,15; 4,64) p= 0,018). Wśród pacjenci leczonych MEPO 54% osiągnęło również zmniejszenie dawki dobowej OCS do  $\leq$  5 mg w porównaniu z 32% pacjentów otrzymujących placebo (OR=2,48 95% CI: (1,23; 5), p= 0,011). Chociaż więcej osób leczonych MEPO (n=10, 14%) zaprzestało stosowania OCS (100% redukcja dawki) w porównaniu z grupą kontrolną (n=5; 8%), wielkość próby była mała i wartość OR nie była istotna statystycznie. Mediana procentowej redukcji dobowej dawki OCS w stosunku do wartości początkowej wynosiła 50% w grupie MEPO w porównaniu z 0% w grupie placebo; różnica ta była istotna statystycznie (p = 0,007).

Autorzy SIRIUS wykonali również analizę zmniejszenia zużycia OCS dla subpopulacji pacjentów z różnym wyjściowym poziomem eozynofili we krwi. Wyniki dla tej subpopulacji zostały przedstawione w raporcie EMA Nucala.

Tabela 20. Wyniki badania SIRIUS dla subpopulacji pacjentów z różnym poziomem eozynofilii we krwi.

Procentowe zmniejszenie dawki OCS od wartości początkowej (20 – 24 tyg.)	MEPO		Kontrola		OR (95% CI)*	MEPO		Kontrola		OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		N	n (%)	N	n (%)	
<b>Poziom eozynofili: &lt;150 komórek / <math>\mu</math>l</b>						<b>Poziom eozynofili: 150 do &lt;300 komórek / <math>\mu</math>l</b>				
Ogółem (wszyscy pt. u których zmniejszono dawkę OCS)	15	12 (80)	18	7 (39)	<b>6,29 (1,29; 30,54)</b> ** <b>p= 0,023</b>	18	9 (50)	20	8 (40)	1,5 (0,41; 5,43) NS**
90-100%	15	6 (40)	18	1 (6)	<b>11,33 (1,18;109,26)</b> <b>p= 0,036</b>	18	4 (22)	20	3 (15)	1,62 (0,31; 8,48) NS
75-<90%	15	3 (20)	18	0	10,36 (0,49;218,5) NS	18	2 (11)	20	2 (10)	1,13 (0,14; 8,94) NS
50-<75%	15	2 (13)	18	3 (17)	0,77 (0,11; 5,34) NS	18	2 (11)	20	2 (10)	1,13(0,14; 8,94) NS
>0-<50%	15	1 (7)	18	3 (17)	0,36 (0,03; 3,85) NS	18	1 (6)	20	1 (5)	1,12(0,06; 19,28) NS
Niezmniejszona dawka OCS/ brak kontroli astmy/ wycofanie z terapii	15	3 (20)	18	11 (61)	<b>0,16(0,03; 0,77)</b> <b>p= 0,023</b>	18	9 (50)	20	12(60)	0,67(0,18; 2,41) NS
<b>Poziom eozynofili: 300 do &lt;500 komórek / <math>\mu</math>l</b>						<b>Poziom eozynofili: <math>\geq</math>500 komórek / <math>\mu</math>l</b>				
Ogółem (wszyscy pt. u których zmniejszono dawkę OCS)	16	11 (69)	9	4 (44)	2,75 (0,51; 14,86) NS**	20	12 (60)	19	10 (53)	1,35 (0,38; 4,8) NS**
90-100%	16	3 (19)	9	1 (11)	1,85 (0,16; 20,94) NS	20	3 (15)	19	2 (11)	1,5 (0,22; 10,14) NS
75-<90%	16	4 (25)	9	1 (11)	2,67 (0,25; 28,44) NS	20	3 (15)	19	2 (11)	1,5 (0,22; 10,14) NS
50-<75%	16	3 (19)	9	1 (11)	1,85 (0,16; 20,94)	20	2 (10)	19	4 (21)	0,42 (0,07; 2,6)

					NS					NS
>0-<50%	16	1 (6)	9	1 (11)	0,53 (0,03; 9,71) NS	20	4 (20)	19	2 (11)	2,13 (0,34; 13,24) NS
Niezmniejszona dawka OCS/ brak kontroli astmy/ wycofanie z terapii	16	5 (31)	9	5 (56)	0,36 (0,07; 1,96) NS	20	8 (40)	19	9 (47)	0,74 (0,21; 2,64) NS

\*obliczenia analityka Agencji, \*\* dane raport EMA: <150 komórek/ $\mu$ l OR=6,87 (95%CI:1,53;30,88), 150 do<300 OR=2,03 (95%CI:0,53;7,75), 300 do <500 OR=3,64(95%CI:0,69;19,24),  $\geq$ 500 OR=1,01(95%CI:0,31;3,31).

W analizie podgrup pacjenci z różnym wyjściowym poziomem eozynofili we krwi, najbardziej korzystny efekt terapii MEPO były widoczny dla pacjentów z poziomem eozynofili <150 komórek /  $\mu$ l w porównaniu do PLC (OR= 6,29 95% CI: (1,29; 30,54), p= 0,023). W subpopulacjach u których poziom eozynofili był wyższy od 150 komórek/ $\mu$ l nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą MEPO a kontrolą.

### Ocena kontroli objawów astmy

W próbach MENSA i SIRIUS ocenę kontroli objawów astmy wykonano przy użyciu kwestionariusza ACQ-5 (zawierający 5 pytań) który jest skróconą wersją kwestionariusza ACQ (7 pytań). Niższy wynik uzyskany w ACQ-5 oznacza lepszą kontrolę objawów choroby, zmiana o 0,5 pkt jest uznawana za istotną klinicznie. Uzyskane dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Porównanie skuteczności mepolizumabu z kontrolą: kontrola astmy wg kwestionariusza ACQ**

Badanie	MEPO			Kontrola			Różnica średnich MD (95% CI)	p
	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]		
<b>MENSA (32 tyg.)</b>	194	2,26 (1,27)	-0,94 (0,07)	191	2,28 (1,19)	-0,50 (0,07)	<b>-0,44 (-0,63; -0,25)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>SIRIUS (24 tyg.)</b>	69	2,2 (1,3)	- 0,61 (0,13)*	66	2,0 (1,2)	-0,09 (0,13)*	<b>-0,52 (-0,87; -0,17)</b>	<b>0,004</b>

\*dane raport EMA Nucala

Wyjściowe średnie oceny wg. kwestionariusza kontroli astmy są zbliżone dla wszystkich grup pacjentów w obu analizowanych badaniach, wyniki powyżej 1,5 pkt świadczą o braku kontroli objawów astmy. W badaniu MENSA po 32 tygodniach obserwacji w grupie interwencji średnia zmiany względem stanu początkowego wyniosła -0,94 (SD: 0,07), natomiast w grupie kontroli średnia zmiany była dużo niższa i wyniosła -0,50 (SD: 0,07). Różnica na korzyść terapii MEPO była istotna statystycznie (MD= -0,44 (95% CI: (-0,63; -0,25), p<0,001). SIRIUS raportował podobne wyniki, w 24 tyg. badania spadek średniej wartości zmiany dla kwestionariusza ACQ-5 był dużo wyższy u pacjentów przyjmujących MEPO (-0,61; SD: 0,13) wobec pacjentów z kontroli (-0,09; SD: 0,13) co było istotne statystycznie (MD=-0,52 95% CI: (-0,87; -0,17), p=0,004). W obu badaniach poprawa kontroli astmy była także istotna klinicznie (zmiana powyżej 0,5 pkt.).

W badaniu MENSA obserwacja subpopulacji pacjentów (N=177) z poziomem eozynofili we krwi powyżej 500 komórek/  $\mu$ l wykazała różnice w punktacji ACQ pomiędzy MEPO (średnia: 1,19 pkt) a PLC (średnia: 0,45 pkt) na korzyść interwencji i wyniosła 0,78 pkt.

### Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej – FEV<sub>1</sub>

Wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej w dwóch warunkach: przed (pre- BD) i po (post-BD) zastosowaniu leku rozkurczającego oskrzela zostało ocenione w badaniach MENSA i SIRIUS. Pomiar wskaźnika FEV<sub>1</sub> jest metodą oceny stanu układu oddechowego i wykonany jest w czasie badania spirometrycznego. Wartości FEV<sub>1</sub> dla badań zostały zestawione w tabeli.

**Tabela 22 Zmiana wartości FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem przed i po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela, badania MENSA oraz SIRIUS.**

Badanie	MEPO			Kontrola			MD (95% CI)	p
	N	wyjściowa średnia (SD) [ml]	średnia zmiana (SD) [ml]	N	wyjściowa średnia (SD) [ml]	średnia zmiana (SD) [ml]		
<b>FEV1 przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela</b>								
<b>MENSA (32 tyg.)</b>	194	1730 (660)	183 (31)	191	1860 (630)	86 (31)	98 (11;184)	0,028
<b>SIRIUS (24 tyg.)</b>	69	1900 (660)	111 (55)*	66	2000 (820)	-4 (57)*	114 (-42; 271)	0,151
<b>FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela</b>								
<b>MENSA (32 tyg.)</b>	194	bd.	176 (34)	191	bd.	30 (34)	138 (43; 232)	0,004
<b>SIRIUS (24 tyg.)</b>	69	2240	96 (48)	66	2380	-32 (49)	128 (-8; 264**)	0,064

\*dane raport EMA Nucala \*\* obliczenia wnioskodawcy: przedział ufności obliczony z wartości p podanej w badaniu 128,00 (-5,39; 261,39).

W obu badaniach zaobserwowano większy wzrost w wartości FEV1 w grupie interwencji w porównaniu do kontroli zarówno przed jak i po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela. MENSA w 32 tygodniu badania raportowała istotną statystycznie różnicę na korzyść MEPO w poziomie FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w porównaniu do kontroli MD=98 (95% CI: (11; 184), p=0,028). Analogiczne wyniki dla tego badania zostały zarejestrowane po podaniu leku rozszerzającego oskrzela MD=138 (95% CI: (43; 232), p=0,004). W próbie SIRIUS wartość bazowa średniej dla FEV1 była wyższa w grupie przyjmującej PLC (2 l), w porównaniu z grupą interwencji wnioskowanej (1,9 l). Przez 24 tygodnie badania, pacjenci leczeni MEPO wykazali większe średnie wzrosty FEV1 od poziomu początkowego przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela w porównaniu z grupą kontrolną (ocena wykonywana co 4 tygodnie); Różnice między grupami były istotne statystycznie w 4, 8 i 16 tygodniu obserwacji (p <0,05). Po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela średni wskaźnik FEV1 wyjściowo również był wyższy w grupie PLC (2,38 l), w porównaniu z grupą MEPO (2,24 l). Pod koniec okresu leczenia (24 tygodnie), różnica średnich zmian FEV1 od wartości wyjściowych pomiędzy MEPO a PLC wynosiła 114 ml przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (95% CI: (-42; 271); p = 0,151) i 128 ml po podaniu leku (95% CI: (-8; 264); p = 0,064), wykazane różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej.

Subpopulacja pacjentów w badaniu MENSA z liczbą eozynofili we krwi powyżej 500 komórek/  $\mu$ l również raportowała różnice w średnich zmianach FEV1 pomiędzy MEPO a PLC zarówno w warunkach pre-BD (226 ml vs 134 ml) jak i post-BD (313 vs. 91 ml).

### Zmiana wartości szczytowego przepływu wydechowego – PEF

W badaniu MENSA jednym z drugorzędowych punktów końcowych była ocena zmian wartości szczytowego przepływu wydechowego – PEF który jest jednym ze wskaźników oceniających funkcje płuc. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Zmiana wartości PEF w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem, po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela, badanie MENSA.**

Badanie	MEPO			Kontrola			MD (95% CI)
	N	Wyjściowa średnia (SD) [l/min]	średnia zmiana (SD) [l/min]	N	Wyjściowa średnia (SD) [l/min]	średnia zmiana (SD) [l/min]	
<b>MENSA (32 tyg.)</b>	194	255 (108)	29,5 (bd.)	191	277 (106)	1,8 (bd.)	bd.

Wartość parametru PEF uległa znaczącemu zwiększeniu (średnia zmiana o 29,5 l/min) w grupie interwencji w porównaniu do kontroli (średnia zmiana 1,8 l/min). Autorzy nie poddali analizie statystycznej podanych wyników, brak jest również odchyłeń standardowych dla średnich zmian w grupach.

### Ocena skuteczności długoterminowego stosowania MEPO – badanie COSMOS

W badaniu COSMOS skuteczność kliniczna była oceniana w ramach drugorzędowych punktów końcowych ponieważ badanie przede wszystkim oceniało profil bezpieczeństwa stosowania MEPO (wyniki przedstawione w rozdziale dot. bezpieczeństwa). Próba analizowała pacjentów którzy wcześniej byli uczestnikami badań MENSA oraz SIRIUS. Wyniki określone jako zmiany względem wartości wyjściowej po 52 tygodniach badania dotyczące: zaostrzeń astmy, kontroli objawów wg kwestionariusza ACQ-5, wskaźnika FEV<sub>1</sub> oraz liczby eozynofili we krwi zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 24. Ocena skuteczności mepolizumabem w wydłużonej fazie do badań MENSA i SIRIUS – próba COSMOS.

Punkty końcowe dot. skuteczności.	PPG* N= 237	PMG** N= 414	Ogółem N= 651
<b>Zaostrzenia astmy ogółem:</b>			
n (%)	120 (51)	191 (46)	311 (48)
liczba zaostrzeń	246	408	654
Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia [%] (95% CI)	50,5 (44,3; 57,1)	48,2 (43,4; 53,3)	49,1 (45,2; 53,1)
<b>Zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji/ wizyty SOR<sup>^</sup>:</b>			
n (%)	26(11)	33 (8)	59(9)
liczba zaostrzeń	38	57	95
<b>Zaostrzenia wymagające hospitalizacji:</b>			
n (%)	16(7)	23(6)	39(6)
liczba zaostrzeń	25	40	65
<b>Kontrola objawów wg. Kwestionariusza ACQ-5 :</b>			
Wyjściowa punktacja wg ACQ-5 Średnia (SD) / mediana (min; max)	n=220 1,76 (1,13) / 1,60 (0,0; 5,2)	n=412 1,25 (1,10) / 1 (0; 6)	n=649 1,44 (1,14) / 1,20 (0;6)
Średnia zmiany wzgl. wartości wyjściowej (SD) 52 tyg.	n = 206 -0,30 (1,00)	n = 350 0,04 (0,96)	n = 556 -0,09 (0,99)
Mediana zmiany wzgl. wartości wyjściowej(min.;max)52 tyg	n = 206 -0,20 (-3,8; 2,6)	n = 350 0,00 (-4,0; 4,0)	n = 556 0,00 (-4,0; 4,0)
Średnia zmiany wzgl. wartości wyjściowej (SD) 60 tyg	n=142 0,05 (1,19)	n= 196 0,31 (1,08)	n= 338 0,20 (1,13)
Mediana zmiany wzgl. wartości wyjściowej (min.;max)60 tyg	n=142 0,00 (-2,8; 4,8)	0,00 (-2,8; 4,8)	0,10 (-3,0; 3,6)
<b>Poziom FEV<sub>1</sub>:</b>			
Wyjściowy poziom FEV <sub>1</sub> Średnia (SD) / mediana (min; max)	n=237 1957 (668) / 1880 (450; 4650)	n=412 2010 (733) / 1920 (480; 4780)	n=649 1991 (710) / 1910 (450;4780)
Średnia zmiany wzgl. wartości wyjściowej (SD) 52 tyg.	n= 223 100 (448)	n= 379 -13 (374)	n= 602 29 (406)
Mediana zmiany wzgl.	n= 223	n= 379	n= 602

<b>wartości wyjściowej(min.;max) 52 tyg.</b>	50 (-1210; 2460)	-10 (-1580; 1400)	20 (-1580; 2460)
--	------------------	-------------------	------------------

\* PPG (ang. previous placebo group) pacjenci grup PLC we wcześniejszych badaniach; \*\*PMG (ang. Previous mepolizumab group) pacjenci grup MEPO we wcześniejszych badaniach ^ SOR- szpitalny oddział ratunkowy.

Podczas badania COSMOS zaostrzenia astmy obserwowano u 311 pacjentów (48%), 59 chorych (9%), wymagało hospitalizacji lub wizyty na SOR, 39 (6%) tylko hospitalizacji. Prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 1 zaostrzenia było podwyższone przez cały okres leczenia w 52 tygodniu badania wynosiło 49,1% (95% CI: 45,2; 53,1). Wyniki oceny kontroli astmy wg. kwestionariusza ACQ-5 i zmiany parametru FEV<sub>1</sub>, raportowały poprawę względem wartości bazowej w grupie pacjentów wcześniej leczonych MEPO (PMG). W grupie PPG również zaobserwowano korzystny wpływ terapii MEPO już przy pierwszej ocenie (4 tyg.), który utrzymywał się do 52 tyg., (Tabela. 24). Po przerwaniu leczenia MEPO w okresie follow-up (60 tydzień, ostatnia dawka została podana w 48 tyg.) kontrola objawów astmy wg. kwestionariusza ACQ-5 pogorszyła się we wszystkich badanych grupach w porównaniu z wynikami odnotowanymi w 52 tygodniu.

### Ocena jakości życia – badania nad omalizumabem

Ocenę jakości życia przeprowadzono w badaniach ETOPA, Hanania 2011, INNOVATE i QUALITX. Wyniki zostały zebrane za pomocą kwestionariusza AQLQ (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire), przy czym w próbie Hanania 2011 użyto jego wersji standaryzowanej AQLQ(S), ETOPA stosowała wersję skróconą – mini-AQLQ. W badaniu Hanania 2011 ocenę zmian w jakości życia wykonano z zastosowaniem dwóch metod – modelu efektów mieszanych (MEM, ang. *mixed-effects model*) i analizy kowariancji z imputowaniem danych ostatnią dostępną wartością (LOCF, ang. *last observation carried forward*). Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego oceniającego zmiany w jakości życia przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 25. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: jakość życia wg kwestionariusza AQLQ**

Badanie	OMA			Kontrola			MD (95%CI) p	
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<b>Ogólny wynik</b>								
<b>ETOPA (52 tyg.)</b>	1,32	b.d.	99	0,17	b.d.	37	1,15(0,47; 1,83)# p<0,001	
<b>INNOVATE (28 tyg.)</b>	0,91	b.d.	204	0,46	b.d.	205	0,45(0,18; 0,72)# p<0,001	
<b>Hanania 2011 (48 tyg.)</b>	Analiza metodą MEM							0,78 (0,21; 1,34) p = 0,0074
	bd.	bd.	427	bd.	bd.	421	0,29 (0,15; 0,43), IS	
	Analiza metodą LOCF							
	1,15	1,19	427	0,92	1,19	421	0,23 (0,07; 0,39) p=0,005	
<b>QUALITX (20 tyg.)</b>	1,3	0,88	78	-0,1	0,62	38	1,40 (1,12; 1,68) p<0,001	

Ogólny wynik oceny jakości życia uległ większej poprawie w grupie w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich badaniach. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami wynosiła od 0,23 do 1,40 punktów i w każdym z badań była istotna statystycznie. W badaniu Hanania 2011 wykonano dwie analizy całkowitego wyniku kwestionariusza z zastosowaniem dwóch metod statystycznych: modelu efektów mieszanych oraz analizy kowariancji z imputowaniem danych ostatnią dostępną wartością (LOCF). Obie analizy dały zgodny wyniki: odpowiednio MD=0,29 (95% CI: 0,15; 0,43) oraz MD=0,23 (95% CI: 0,07; 0,39).

Wnioskodawca przeprowadził metaanalizę różnicy średnich ogólnego kwestionariusza AQLQ pomiędzy grupami, na podstawie której stwierdzono istotny statystycznie wpływ terapii z udziałem OMA w porównaniu do terapii kontrolnej na poprawę jakości życia chorych, WMD = 0,78 (95% CI: 0,21; 1,34), p = 0,0074.

### Skuteczność – badania nad omalizumabem

#### Kliniczne istotne zaostrzenie astmy

Autorzy badań ETOPA, EXALT, Hanania 2011 i INNOVATE przeprowadzili ocenę częstości występowania zaostrzeń astmy, wyróżniając klinicznie istotne oraz ciężkie (severe) zaostrzenia choroby i przedstawili wyniki

w postaci średniej liczby zdarzeń (w przeliczeniu na pacjenta) w okresie trwania badania. Wnioskodawca nie przedstawiał wyników badania QUALITX w którym wykonano ocenę zaostrzeń astmy ogółem jednak bez podziału na kliniczne istotne i ciężkie zaostrzenia, a wyniki prezentowano w postaci liczby i odsetka chorych co uniemożliwiało wykorzystanie wyników w metaanalizie.

**Tabela 26. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: częstość klinicznie istotnych zaostrzeń**

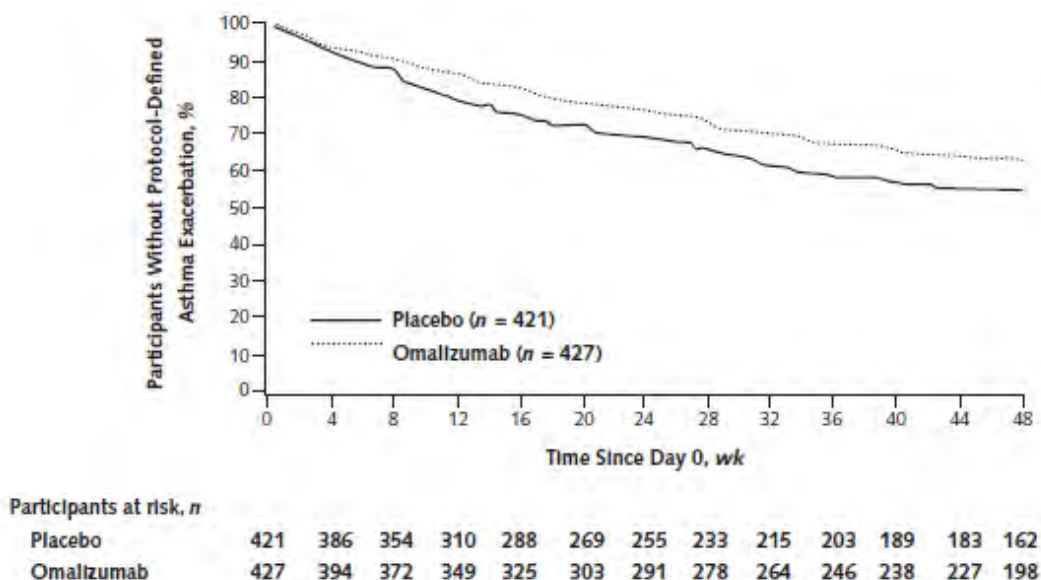
Badanie	OMA			Kontrola			IRR (95%CI) p	
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
ETOPA (52 tyg.)	1,26	b.d.	115	3,06	b.d	49	<b>0,410 (0,288; 0,583) p&lt;0,001</b>	
EXALT (32 tyg.)	0,55	b.d	272	0,98	b.d	128	<b>0,57 (0,417; 0,778) p&lt;0,001</b>	
Hanania 2011 (48 tyg.)	0,66	b.d	427	0,88	b.d	421	<b>0,75 (0,61; 0,92) p=0,006</b>	
INNOVATE (28 tyg.)	0,68	1,4	209	0,91	1,7	210	<b>0,738 (0,552; 0,998) p=0,042</b>	

We wszystkich badaniach w których oceniano kliniczne zaostrzenia astmy terapia z udziałem OMA w porównaniu do kontroli odznaczała się istotnie mniejszą częstością występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy,  $p < 0,05$  we wszystkich badaniach. Przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza danych wykazała również istotne statystycznie zmniejszenie częstości zaostrzeń astmy na korzyść OMA dodanego do SoC w porównaniu do SoC co było znamienne statystycznie 0,61 (95% CI: (0,47; 0,79);  $p = 0,0002$ ), należy podkreślić że badania poddane metaanalizie charakteryzowały się znamiennej heterogenicznością wyjściowych danych,  $p = 0,0203$ .

#### Czas do pierwszego zaostrzenia astmy

W próbie Hanania 2011 stwierdzono, iż OMA znacząco wydłuża czas do pierwszego klinicznie istotnego zaostrzenia astmy w porównaniu do PLC co jest istotne statystycznie (HR=0,74; 95% CI: 0,60; 0,93;  $p=0,008$ ). Poniższy wykres przedstawia różnice pomiędzy grupami OMA i PLC w ramach punktu końcowego: czas do pierwszego zaostrzenia astmy.

**Rysunek 2. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy w badaniu Hanania 2011**



### Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji

Zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji zostały przedstawione w badaniach EXALT i INNOVATE. W badaniach również analizowano punkt końcowy oceniający wizyty związane z astmą ogółem jednak nie został on uwzględniony w AK wnioskodawcy. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: częstość wizyt związanych z astmą

Badanie	Omalizumab			Kontrola			IRR (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
<b>Wizyty związane z astmą ogółem</b>							
<b>EXALT (32 tyg.)</b>	0,35	b.d.	272	0,83	b.d.	128	0,40 (0,244; 0,654) p<0,001
<b>INNOVATE (28 tyg.)</b>	0,24	b.d.	209	0,43	b.d.	210	0,561 (0,325; 0,968) p=0,038
<b>Hospitalizacje</b>							
<b>EXALT (32 tyg.)</b>	0,05	b.d.	272	0,14	b.d.	128	0,33 (0,118; 0,937) p=0,037
<b>INNOVATE (28 tyg.)</b>	0,06	b.d.	209	0,12	b.d.	210	0,540 (0,250; 1,166) p=0,117

W obu badaniach analizowany punkt końcowy dotyczący zaostrzeń astmy związanych z hospitalizacją wykazywał mniejszą częstość występowania tego zdarzenia w grupie pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi PLC. EXALT raportował istotną statystycznie korzyść stosowania OMA w porównaniu do kontroli, p=0,037. Analogiczne wyniki przedstawia próba INNOVATE gdzie częstość względna wynosiła 0,540 (95% CI (0,250; 1,166); p = 0,117). Metaanaliza danych wnioskodawcy z badań EXALT i INNOVATE wskazała na mniejszą częstość występowania hospitalizacji wśród pacjentów przyjmujących OMA w porównaniu z kontrolą (IRR=0,45; 95% CI: (0,24; 0,84); p=0,01).

### Ocena kontroli objawów astmy

Autorzy próby EXALT dokonali oceny kontroli objawów astmy za pomocą kwestionariusza ACQ, im wyższy wynik uzyskany w skali tego kwestionariusza tym objawy astmy są słabiej kontrolowane. Dane uzyskane dla oceny kontroli objawów astmy po 16 i 32 tyg. badania EXALT zostały przedstawione poniżej.

Tabela 28. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: kontrola astmy wg kwestionariusza ACQ (EXALT)

Okres obserwacji	OMA			Kontrola			MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
<b>16 tyg.</b>	-0,78	1,17	249	-0,11	1,06	104	-0,67 (-0,88; -0,46) p<0,001
<b>32 tyg.</b>	-0,91	1,25	238	-0,04	1,12	104	-0,87 (-1,09; -0,65) p<0,001

Po 16 tyg. terapii zaobserwowano istotnie większy spadek całkowitego wyniku ACQ w grupie OMA w porównaniu z kontrolą (MD=-0,67; 95% CI: -0,88; -0,46; p<0,001). Wynik ten utrzymał się po 32 tyg. terapii. Stwierdzono spadek całkowitego wyniku ACQ o średnio 0,87 punktu w grupie OMA w porównaniu z kontrolą (MD=-0,87; 95% CI: -1,09; -0,65; p<0,001).

W grupie pacjentów odpowiadających na leczenie zaobserwowano wyższy spadek całkowitej punktacji ACQ w grupie OMA (MD=-1,03; 95% CI: -1,18; -0,88 po 16 tyg. oraz -1,13 95% CI: -1,30; -0,95 po 32 tyg. terapii) w porównaniu z kontrolą (MD=-0,42; 95% CI: -0,75; -0,09 po 16 tyg. oraz MD=-0,45; 95% CI: -0,83; -0,07 po 32 tyg. terapii). W obu przypadkach różnice wobec grupy kontrolnej były istotne statystycznie (p<0,001).

### Zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej – FEV1

W czterech badaniach nad OMA (ETOPA, EXALT, INNOVATE i QUALITX) oceniono zmiany bezwzględnej wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowej. Szczegółowe dane dotyczące tego parametru przedstawione zostały w poniższej tabeli.

**Tabela 29. Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 w trakcie okresu obserwacji; badania: ETOPA, EXALT, INNOVATE.**

Badanie	OMA			Kontrola			MD (95%CI) p	
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
ETOPA (52 tyg.)	0,16*	b.d.	115	-0,15*	b.d.	49	0,32 (bd.)	
EXALT (32 tyg.)	b.d.	b.d.	266	b.d.	b.d.	121	0,13 (0,03; 0,23) p=0,011	
INNOVATE (28 tyg.)	0,190	b.d.	209	0,096	bd.	210	0,094* (bd.)	
QUALIX (20 tyg.)	0,13	(0,35*)	76	-0,003	(0,36*)	37	0,133 (0,002; 0,264)#; p = 0,049	

\*wartości obliczone przez wnioskodawcę

We wszystkich badaniach w grupie OMA zaobserwowano wzrost wartości FEV<sub>1</sub> (od 0,13 do 0,21 l), natomiast w grupie kontrolnej spadek lub niewielki wzrost (od -0,15 do 0,096 l). Średnia różnica zmian FEV<sub>1</sub> wskazywała na przewagę OMA we wszystkich badaniach. Istotność statystyczną wyniku stwierdzono w badaniu EXALT natomiast dla badania QUALITX wnioskodawca obliczył na podstawie wartości p podanej w publikacji źródłowej wartość MD co wskazuje na istotną statystycznie różnicę jednak wskaźnik p ma wartość graniczną dla istotności statystycznej 0,049. W badaniach ETOPA (52 tyg.), INNOVATE (28 tyg.) brak danych o istotności statystycznej.

Wykonana przez wnioskodawcę metaanaliza danych z badania EXALT i QUALIX wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść OMA względem kontroli (WMD = 0,13 (95% CI: 0,05; 0,21), p = 0,0012).

### Zmiany w dawkowaniu doustnych kortykosteroidów (OCS)

W publikacji Siergiejkę 2011 przedstawiono wyniki badania EXALT w których wykonano ocenę zmian użycia OCS u chorych którzy wyjściowo wymagali przyjmowania OCS. Dane dotyczące zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów (OCS) zostały przedstawione poniżej.

**Tabela 30. Ocena zmian schematu stosowania doustnych kortykosteroidów w badaniu EXALT (Siergiejko 2011).**

Badanie	OMA		Kontrola		RB (95% CI); p	RD (95% CI); p *
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Możliwość zakończenia stosowania OCS</b>						
EXALT (32 tyg.)	59	19 (32,2%)	23	3 (13,0%)	2,47 (0,81; 7,55)* p = 0,1132*	0,19 (0,01; 0,37) p = 0,0392
<b>Zmniejszenie dawki lub możliwość zakończenia stosowania OCS</b>						
EXALT (32 tyg.)	59	37 (62,7%)	23	7* (30,4%)	2,06 (1,08; 3,94)* NNT = 4 (2; 11)* p = 0,013	0,32 (0,10; 0,55) p = 0,0049

\*obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Odsetek pacjentów u których możliwe było zakończenie stosowania OCS, był wyższy w grupie OMA w porównaniu do PLC (32,2% vs 13,0%, p = 0,1132). Uwzględniając łącznie pacjentów ze zmniejszeniem dawki i możliwością zakończenia stosowania OCS nadal wyższy odsetek pacjentów odnotowano w grupie OMA a różnica pomiędzy grupami interwencji i kontroli była istotna statystycznie (RB = 2,06 (95% CI: 1,08; 3,94), NNT = 4 (95% CI: 2; 11), p = 0,013).

### Porównanie pośrednie mepolizumab vs omalizumab

Wnioskodawca z powodu braku bezpośredniego porównania MEPO i OMA w populacji chorych z ciężką astmą wykonał porównanie pośrednie w którym wspólne ramię stanowiła standardowa terapia przeciwastmatyczna



(SoC, z ang. standard of care). W porównaniu pośrednim uwzględniono 9 badań klinicznych z randomizacją, w tym: 3 badania dotyczące mepolizumabu: DREAM, MENSA i SIRIUS oraz 6 badań dotyczących omalizumabu: Chanaz 2010, ETOPA, EXALT, Hanania 2011, INNOVATE i QUALITX. Wnioskodawca w AK przedstawił wyniki porównania dla podania dożylnego i podskórnego - razem oraz odrębne wyniki dla podania podskórnego MEPO versus OMA podawanego podskórnym, w AWA zostały przedstawione wyniki dla wnioskowanego podania podskórnego MEPO.

### Zaostrzenia astmy

Zarówno w badaniach nad MEPO jak i nad OMA zawarto punkty końcowe dotyczące klinicznie istotnych zaostrzeń astmy oraz zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji. Dane zostały przedstawione jako liczba zdarzeń w przeliczeniu na pacjenta w danym okresie obserwacji, natomiast dla porównań pomiędzy grupami prezentowano częstość względną (ang. rate ratio), czyli stosunek częstości w grupach ocenianych interwencji do częstości w grupach kontrolnych. Wyniki z badań nad MEPO, OMA oraz porównania pośredniego tych interwencji przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 31. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy oraz zaostrzenia astmy prowadzących do hospitalizacji.**

Wyniki badań MEPO	Wyniki badań OMA	Wynik porównania pośredniego – Rate Ratio (95% CI)
<b>Klinicznie istotne zaostrzenia astmy</b>		
MEPO (badanie MENSA) vs. OMA (metaanaliza badań: ETOPA, EXALT, Hanania 2011, INNOVATE)		
0,47 (0,35; 0,64)	0,61 (0,47; 0,79)	0,77 (0,52; 1,15); NS
	Analiza wrażliwości <sup>^</sup>	
	0,70 (0,61; 0,81)	<b>0,67 (0,48; 0,94); IS</b>
MEPO (badanie SIRIUS) vs. OMA (metaanaliza badań: ETOPA, EXALT, Hanania 2011, INNOVATE) populacja chorych wymagających przewlekłej terapii OCS		
0,68 (0,47; 0,99)	0,61 (0,47; 0,79)	1,11 (0,71; 1,76); NS
	Analiza wrażliwości <sup>^</sup>	
	0,70 (0,61; 0,81)	0,97 (0,65; 1,45); NS
<b>Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji</b>		
MEPO (badanie MENSA) vs. OMA (metaanaliza EXALT, INNOVATE)		
0,31 (0,11; 0,91)	0,42 (0,12; 0,73)	0,74 (0,18; 2,96); NS

<sup>^</sup> z wykluczeniem danych z badania ETOPA. \*populacja chorych wymagających przewlekłej terapii OCS.

Leczenie MEPO wiązała się z podobną częstością występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu do leczenia OMA, różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami nie były istotne statystycznie.

W przypadku porównania pośredniego w którym wykorzystano wyniki badania MENSA dla MEPO oraz wyniki metaanalizy badań dla OMA uzyskano istotność statystyczną, na korzyść MEPO, w analizie wrażliwości po wykluczeniu danych z badania ETOPA (po stronie OMA) – względna częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy wyniosła odpowiednio 0,67 (95% CI: 0,48; 0,94).

W wariancie porównania pośredniego, dotyczącego populacji chorych wymagających przewlekłej terapii OCS po stronie MEPO, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy interwencjami we wpływie na częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy. Wynik potwierdzono analizą wrażliwości, z wykluczeniem danych z badania ETOPA.

Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji występowały z porównywalną częstością zarówno podczas terapii MEPO jak i OMA, porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowanymi produktami leczniczymi.

### Czas do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy

Analiza czasu do pierwszego zaostrzenia astmy została przeprowadzona w badaniach MENSA – dla MEPO i Hanania 2011 – dla OMA. Szczegółowe wyniki dotyczące porównania danego punktu końcowego przedstawione zostały poniżej.

**Tabela 32. Wyniki porównania pośredniego dla oceny czasu do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy.**

Wyniki badań MEPO	Wyniki badań OMA	Wynik porównania pośredniego – HR (95% CI)
HR (95% CI)		
Czas do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy		
0,44 (0,32; 0,60)	0,74 (0,60; 0,93)	<b>0,59 (0,41; 0,87); IS</b>

Stosowanie MEPO w leczeniu ciężkiej astmy zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy i efekt ten jest znamieny statystycznie w porównaniu do terapii z udziałem OMAHR = 0,59 (95% CI: 0,41; 0,87).

### Ocena kontroli objawów astmy

Kontrolę objawów astmy oceniono w 2 badaniach nad MEPO oraz 1 badaniu nad OMA za pomocą kwestionariusza ACQ. W próbach nad MEPO: MENSA i SIRIUS ocenę kontroli objawów astmy wykonano przy użyciu kwestionariusza ACQ-5 (zawierający 5 pytań skrócona wersja ACQ - 7 pytań), natomiast w badaniach nad OMA użyto pełnej wersji tego kwestionariusza. Dane porównania pośredniego przedstawia tabela niżej.

**Tabela 33. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średnich zmian wyniku kwestionariusza ACQ.**

Wyniki badań MEPO	Wyniki badań OMA	Wynik porównania pośredniego – MD (95% CI)
MD (95% CI)		
MEPO (badanie MENSA) vs. OMA (badanie EXALT)		
-0,44 (-0,63; -0,25)	-0,87 (-1,09; -0,65)	<b>0,43 (0,14; 0,72); IS</b>
MEPO (badanie SIRIUS) vs. OMA (badanie EXALT) populacja chorych wymagających przewlekłej terapii OCS		
-0,52 (-0,87; -0,17)	-0,87 (-1,09; -0,65)	0,35 (-0,06; 0,76); NS

Terapia OMA wykazywała lepszą kontrolę objawów astmy według zmian w punktacji kwestionariusza ACQ w porównaniu do MEPO co było znamienne statystycznie MD = 0,43 (95% CI: 0,14; 0,72).

### Ocena zmian wartości FEV1 oraz zakończenia stosowania OCS

Brak różnic istotnych statystycznie w punktach końcowym: ocena zmian wartości FEV1 oraz zakończenie stosowania OCS pomiędzy porównywanymi interwencjami. Szczegółowe wyniki znajdują się w AK (str.141-142).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Bezpieczeństwo – badania nad mepolizumabem

Profil bezpieczeństwa stosowania MEPO przedstawiono w trzech publikacjach dotyczących badań: MENSA, SIRIUS oraz w jednoramiennym próbie oceniającej długoterminowe stosowanie interwencji – COSMOS. Analizowano wyniki dotyczące liczby i odsetka chorych u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), zgony oraz liczba chorych wycofanych z badania (ogółem, z powodu AEs) i liczba pacjentów z pogorszeniem astmy.

W badaniu MENSA odnotowano 1 zgon w grupie kontrolnej, w grupie MEPO nie odnotowano zgonów. Z badania SIRIUS również odnotowano 1 zgon w grupie kontrolnej, w grupie MEPO nie odnotowano zgonów. Natomiast w badaniu COSMOS (faza przedłużona, włączani pacjenci z badań MENSA i SIRIUS) nie odnotowano zgonów. W żadnym z badań różnica w liczbie zgonów nie osiągnęła istotności statystycznej. Szczegóły w tabeli poniżej. Wyniki istotne statystycznie dla badań MENSA i SIRIUS wyróżniono czcionką bold.

Tabela 34. Ogólne wyniki analizy bezpieczeństwa dla badań: MENSA, SIRUS, COSMOS.

AEs	MENSA (32 tyg.)			SIRIUS (24 tyg.)			COSMOS (52 tyg.)		
	MEPO N=194	Kontrola N=191	RR (95% CI)*	MEPO N=69	Kontrola N=66	RR (95% CI)*	PPG** N=237	PMG N=414	All N=651
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)
<b>AEs ogółem</b>	<b>152 (78,4)</b>	<b>158 (82,7)</b>	0,95 (0,86; 1,05) p = 0,2792	57 (82,6)	61 (92,4)	0,89 (0,79; 1,02) p = 0,0866	202 (85)	360 (87)	562 (86)
<b>AEs związane z leczeniem</b>	<b>39 (20,1)</b>	<b>30 (15,7)</b>	1,28 (0,83; 1,97) p = 0,2629	21 (30,4)	12 (18,2)	1,67 (0,90; 3,12) p = 0,1055	48 (20)	75(18)	123(19)
<b>SAE</b>	<b>16 (8)</b>	<b>4 (2)</b>	0,58 (0,32; 1,05) p = 0,0711	1 (1,4)	(18,2)	<b>0,08 (0,01; 0,60) p = 0,0137</b>	41(17)	64(15)	105 (16)
<b>Zgony</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (0,5)^</b>	0,33 (0,01; 8,01) p = 0,4942	0 (0)	1 (1,5)^^	0,32 (0,01; 7,70) p = 0,4818	0	0	0
<b>Chorzy wycofani z badania ogółem</b>	<b>9 (4,6)</b>	<b>12 (6,3)</b>	0,74 (0,32; 1,71) p = 0,4796	3 (4,3)	4 (6,1)	0,72 (0,17; 3,08) p = 0,6553	bd.	bd.	66 (10)
<b>Chorzy wycofani z badania z powodu AEs</b>	<b>1 (0,5)</b>	<b>4 (2,1)</b>	0,25 (0,03; 2,18) p = 0,2080	3 (4,3)	3 (4,5)	0,96 (0,20; 4,57) p = 0,9556	1 (<1)	10 (2)	11 (2)
<b>Pogorszenia astmy</b>	<b>13 (6,7)</b>	<b>29 (15,2)</b>	<b>0,44 (0,24; 0,82) p = 0,0101</b>	2 (2,9)	8 (12,1)	0,24 (0,05; 1,08) p = 0,0637	36 (15)	54(13)	90 (14)

\*obliczenia własne wnioskodawcy; \*\* PPG (ang. previous placebo group) pacjenci grup PLC we wcześniejszych badaniach, PMG (ang. Previous mepolizumab group)pacjenci grup MEPO we wcześniejszych badaniach; ^zgon w wypadku samochodowym;^^ zgon z powodu krwotoku żołądkowo-jelitowego i przydechu

W próbach MENSA i SIRUIS brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MEPO a kontrolą w punktach końcowych: AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, SAE - dla badania MENSA, zgony, chorzy wycofani z badania ogółem, chorzy wycofani z badania z powodu AEs, pogorszenia astmy dla badania SIRIUS.

W przypadku badania MENSA według obliczeń wnioskodawcy u znamienne niższego odsetka pacjentów stosujących MEPO (n=13) występowały pogorszenia astmy w porównaniu z kontrolą (n=29), wykonana przez wnioskodawcę metaanaliza dla porównania MEPO podawanego podskórnie i grupy kontrolnej wskazuje na istotnie, o 60 % mniejsze ryzyko wystąpienia pogorszenia astmy u chorych otrzymujących MEPO podskórnie niż u pacjentów nie stosujących tego leku: RR = 0,40 (95% CI: 0,22; 0,70), p = 0,0016 . Natomiast SIRIUS raportował znamienne niższy odsetek pacjentów u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane co było istotne statystycznie (RR =0,08 95% CI: (0,01; 0,60);p=0,0137).

U 86% pacjentów jednoramiennego badania COSMOS stwierdzono zdarzenie niepożądane – u 19% pacjentów były one związane ze stosowanym leczeniem. Najczęstszym SAE było zaostrzenie lub pogorszenie astmy, które zaobserwowano u 6% chorych. U więcej niż jednego chorego wystąpiły tylko zapalenie płuc, migotanie przedsionków, zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie oskrzeli, zapalenie uchyłków oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego, które doprowadziłoby do zgonu chorego. Jedynym zdarzeniem niepożądanym związanym z prowadzonym leczeniem była u jednego chorego reakcja nadwrażliwości typu IV.

Poszczególne, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane występujące w badaniach zostały zebrane i przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowane w próbach MENSA, SIRIUS i COSMOS**

AE	MENSA (32 tyg.)			SIRIUS (24 tyg.)			COSMOS (52 tyg.)		
	MEPO N=194	Kontrola N=191	RR (95% CI)*	MEPO N=69	Kontrola N=66	RR (95% CI)*	PPG N=237	PMG N=414	All N=651
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)
<b>Zaostrzenia nieastmatyczne</b>	152 (78,4)	157 (82,2)	0,95 (0,86; 1,05) p = 0,3431	57 (82,6)	60 (90,9)	0,91 (0,80; 1,04) p = 0,1565	bd.	bd.	bd.
<b>Reakcje w miejscu podania</b>	17 (8,8)	6 (3,1)	2,79 (1,12; 6,92) p = 0,0270	4 (5,8)	2 (3,0)	1,91 (0,36;10,10 ) p = 0,4447	15 (6)	14 (3)	29 (4)
<b>Ból głowy</b>	39 (20,1)	33 (17,3)	1,16 (0,77; 1,77) p = 0,4779	14 (20,3)	14 (21,2)	0,96 (0,49; 1,85) p = 0,8949	28 (12)	60(14)	88 (14)
<b>Ból gardła</b>	7 (3,6)	15 (7,9)	0,46 (0,19; 1,10) p = 0,0814	4 (5,8)	5 (7,6)	0,77 (0,21; 2,73) p = 0,6798	11 (5)	23 (6)	34 (5)
<b>Ból stawów</b>	11 (5,7)	11 (5,7)	1,20 (0,51; 2,84) p = 0,6724	5 (7,2)	4 (6,1)	1,20 (0,34; 4,26) p = 0,7828	27 (7)	17 (7)	44 (7)
<b>Zakażenia górných dróg oddechowych</b>	24 (12,4)	27 (14,1)	0,88 (0,52; 1,46) p = 0,6099	3 (4,3)	5 (7,6)	0,57 (0,14; 2,31) p = 0,4340	40(17)	61(15)	101 (16)
<b>Zapalenia oskrzeli</b>	9 (4,6)	18 (9,4)	0,49 (0,23; 1,07) p = 0,0730	7 (10,1)	6 (9,1)	1,12 (0,40; 3,15) p = 0,8357	34 (14)	46(11)	80 (12)
<b>Zapalenia śluzówki i gardła</b>	33 (17,0)	46 (24,1)	0,71 (0,47; 1,05) p = 0,0884	10 (14,5)	10 (15,2)	0,96 (0,43; 2,15) p = 0,9142	82(35)	114(28)	196 (30)
<b>Zapalenia zatok</b>	18 (9,3)	18 (9,4)	0,98 (0,53; 1,83) p = 0,9608	7 (10,1)	6 (9,1)	1,12 (0,40; 3,15) p = 0,8357	23 (10)	43(10)	66 (10)
<b>Zmęczenie</b>	5 (2,6%)	9 (4,7)	0,55 (0,19; 1,60) p = 0,2712	7 (10,1)	4 (6,1)	1,67 (0,51; 5,45) p = 0,3927	17 (4)	7 (3)	24 (4)
<b>biegunka</b>	5 (2,6%)	11 (5,8%)	0,45 (0,16; 1,26) p = 0,1290	bd.	bd.	bd.	12 (5)	10 (2)	22 (3)

<b>nudności</b>	bd.	bd.	bd.	4 (5,8%)	6 (9,1%)	0,64 (0,19; 2,16) p = 0,4696	11 (5)	16 (4)	27 (4)
<b>grypa</b>	4 (2,1%)	6 (3,1%)	0,66 (0,19; 2,29) p = 0,5089	bd.	bd.	bd.	12 (5)	16 (4)	28 (4)
<b>ból kończyn</b>	8 (4,1%)	10 (5,2%)	0,79 (0,32; 1,95) p = 0,6063	bd.	bd.	bd.	6 (3)	15 (4)	21 (3)
<b>kaszel</b>	5 (2,6%)	9 (4,7%)	0,55 (0,19; 1,60) p = 0,2712	bd.	bd.	bd.	8 (3)	18 (4)	26 (4)
<b>ból pleców</b>	14 (7,2%)	7 (3,7%)	1,97 (0,81; 4,77) p = 0,1335	bd.	bd.	bd.	18 (8)	28 (7)	46 (7)

W dwóch badaniach randomizowanych (MENSA, SIRIUS) najczęstszymi działaniami niepożądanymi było zapalenie śluzówki i gardła oraz bóle głowy. Wykazano jedynie w badaniu MENSA istotną statystycznie różnicę pomiędzy MEPO a kontrolą w przypadku odsetka pacjentów z reakcją w miejscu podania na niekorzyść MEPO (RR=2,79 95% CI: (1,12; 6,92); p = 0,0270). Metaanaliza przeprowadzona przez wnioskodawcę danych badań MENSA i SIRIUS odnośnie reakcji w miejscu podania leku dowodzi, że ryzyko wystąpienia jest około 2,5-krotnie wyższe podczas terapii MEPO w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 2,57 (95% CI: 1,16; 5,69), p = 0,0201.

W badaniu COSMOS do najczęstszych AEs podczas okresu leczenia należały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (30%), infekcje górnych dróg oddechowych (16%), oraz ból głowy (14%).

#### Bezpieczeństwo – porównanie pośrednie MEPO vs. OMA

Na podstawie danych z dwóch badań nad MEPO (MENSA, SIRIUS) oraz czterech badań nad OMA (Chanez 2010, EXALT, Hanania 2011, INNOVATE) wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie dla następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem oraz związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, liczba zgonów, chorzy wycofani z badania z powodu AEs. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Na podstawie porównania pośredniego oszacowano większe prawdopodobieństwo zgonu dla MEPO w stosunku do OMA, różnica nie jest istotna statystycznie. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach uwzględnionych w porównaniu (MENSA i SIRIUS) nie odnotowano żadnego zgonu wśród pacjentów z grupy MEPO. Szczegóły w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych (według kategorii ogólnych).**

	MEPO RR (95% CI)	OMA RR (95% CI)	Wynik porównania pośrednie- go: RR (95% CI)
AEs ogółem	0,93 (0,86; 1,01)	1,03 (0,93; 1,14)	0,90 (0,79; 1,03); NS
AEs związane z leczeniem	1,39 (0,98; 1,99)	1,28 (0,75; 2,15)	1,09 (0,58; 2,05); NS
SEA	0,27 (0,04; 1,96)	0,85 (0,64; 1,11)	0,32 (0,04; 2,27); NS
Zgony	0,32 (0,03; 3,08)	0,15 (0,02; 1,32)	2,13 (0,09; 48,44); NS
Chorzy wycofani z badania z powodu AEs	0,55 (0,16; 1,86)	0,55 (0,16; 1,86)	0,55 (0,16; 1,86); NS

W wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa (kategorie ogólne) pomiędzy wnioskowaną interwencją – MEPO a komparatorem – OMA. W analizie poszczególnych AEs również nie wykazano istotnych różnic pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami.

---

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

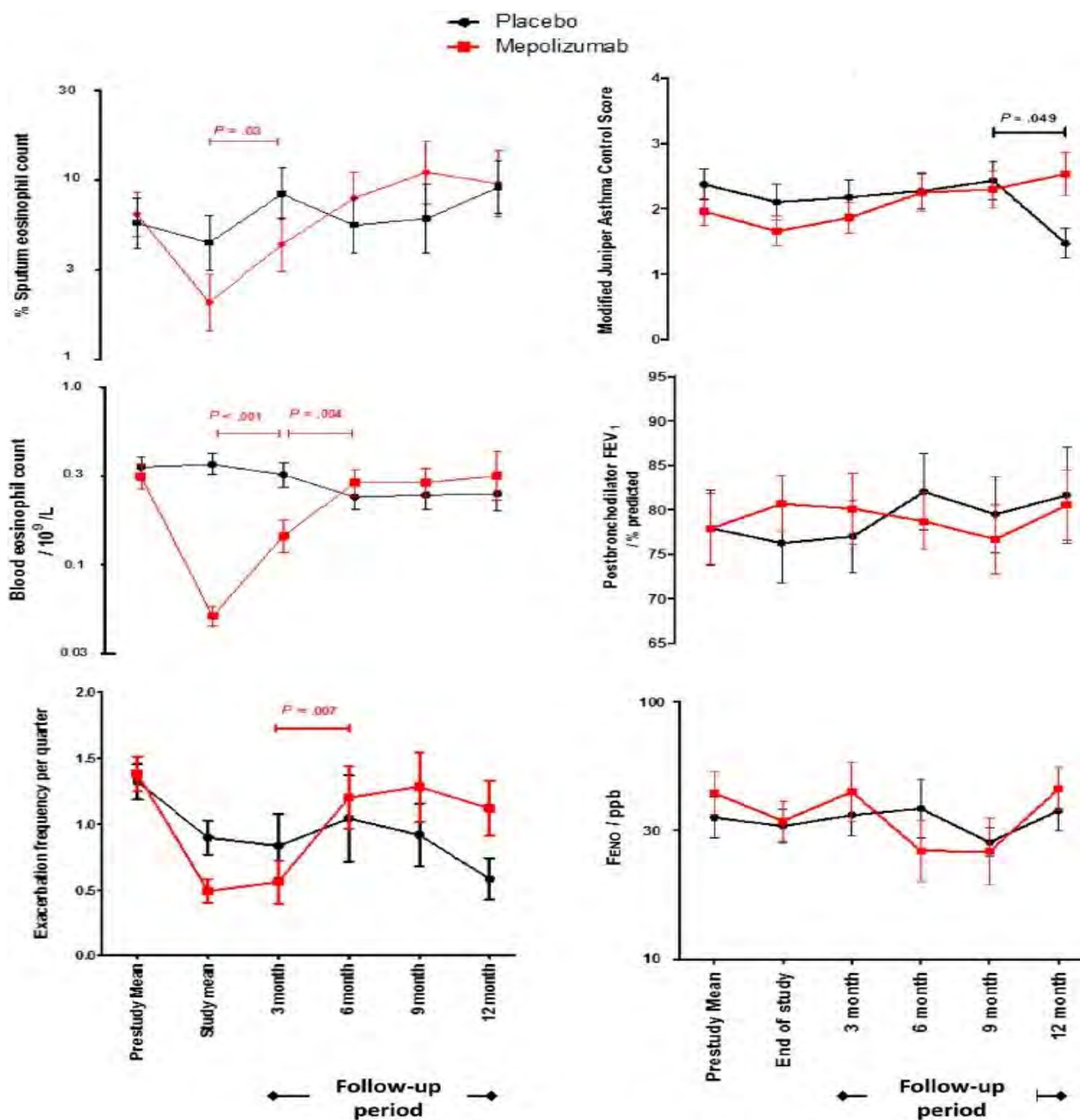
### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez analityków Agencji nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań klinicznych, które powinny zostać włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy. W wyniku uzupełnień dotyczących niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił publikację Haldar 2014 w której zawarto wyniki badania obserwacyjnego w okresie zaprzestania stosowania mepolizumabu.

#### **Haldar 2014**

Publikacja przedstawia wynik prospektywnego badania obserwacyjnego fazy przedłużonej („follow up”) po odstawieniu terapii mepolizumabem, należy podkreślić że analizowani w badaniu pacjenci stosowali mepolizumab w podaniu dożylnym. Pacjenci (n=56 w tym 27 wcześniej leczonych MEP) po zakończeniu leczenia zostali poddani obserwacji przez okres 12 miesięcy (dane cząstkowe zbierano co 3 miesiące), badanie przeprowadzono w celu określenia efektu ewentualnego pogorszenia wyników po odstawieniu leczenia na podstawie: kinetyki eozynofili we krwi i płwocinie, zmiany markerów kontrolujących astmę podczas terapii, czasowej korelacji pomiędzy zmianami biologicznymi i klinicznymi kontrolującymi chorobę. Analizowano również radiologiczne zmiany w drogach oddechowych za pomocą tomografii komputerowej (pomiar na początku i końcu badania). Wyniki opisujące zmiany: liczby eozynofili we krwi i płwocinie, częstość zaostrzeń, parametrów oceny czynności płuc (FEV<sub>1</sub>, FENO) przedstawia Rysunek 3.

Rysunek 3. Zmiany poszczególnych parametrów w trakcie badania opisanego w publikacji Haldar 2014



Zaprzestanie stosowania MEPO wiązało się ze wzrostem liczby eozynofili we krwi wkrótce po zakończeniu leczenia i w ciągu 6 miesięcy osiągała wartości sprzed badania. Częstość występowania ciężkich zaostżeń również znacząco wzrosła w grupie uprzednio stosującej MEPO i po 12 miesiącach obserwacji była wyższa w grupie MEPO w porównaniu do PLC jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Wzrost zaostżeń w okresie od 3 do 6 miesiąca po zakończeniu badań z mepolizumabem zostało poprzedzone wzrostem eozynofili zarówno w płwocinie jak i we krwi, co może sugerować korelację pomiędzy zaostżeniami a stężeniem eozynofili. Stwierdzono także zwiększenie nasilenia objawów astmy w grupie pacjentów wcześniej leczonych MEPO, autorzy badania podkreślają że jest mało prawdopodobne występowanie zjawiska „rebound” po stosowaniu mepolizumabu z powodu braku korelacji pomiędzy nasileniem objawów astmy a innymi parametrami klinicznymi lub biologicznymi ( liczba eozynofili).

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

Tabela 37. Najczęściej występujących działań niepożądane na podstawie ChPL Nucala

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dolnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych Zapalenie gardła	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (alergiczne ogólnoustrojowe)*	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w nadbrzuszu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z podawaniem leków (niealergiczne ogólnoustrojowe)** Reakcje w miejscu wstrzyknięcia Gorączka	Często

\* Reakcje układowe, w tym nadwrażliwość, były zgłaszane z całościową częstością porównywalną do placebo.

\*\* Najczęstszymi objawami opisywanymi w raportach dotyczących niealergicznym układowych reakcji związanych z podawaniem leków były: wysypka, zaczerwienienie skóry i ból mięśni. Objawy te były zgłaszane rzadko i u <1% pacjentów otrzymujących podskórnie mepolizumab w dawce 100 mg.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Nucala

Produkt leczniczy Nucala nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy.

Podczas leczenia mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą lub zaostrzenia astmy. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Nucala nasilą się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy zasięgnąć porady lekarskiej.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Nucala. Jeśli to konieczne, dawki kortykosteroidów należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza.

#### Nadwrażliwość i reakcje związane z podawaniem

Po zastosowaniu produktu leczniczego Nucala występowały ostre i opóźnione, ogólnoustrojowe reakcje, w tym reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, skurcz oskrzeli, niedociśnienie). Reakcje te zazwyczaj występowały w ciągu kilku godzin od podania, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. zwykle w ciągu kilku dni). Reakcje te mogą wystąpić po raz pierwszy po długim czasie leczenia.

#### Zarażenia pasożytnicze

Eozynofilia może być elementem odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z istniejącymi wcześniej zarażeniami pasożytami jelitowymi, przed rozpoczęciem leczenia, należy zastosować leczenie przeciwpasożytnicze. Jeśli pacjenci zarażą się pasożytami jelitowymi w czasie leczenia produktem leczniczym Nucala i nie odpowiadają na leczenie przeciwpasożytnicze, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym.

#### Ostrzeżenia i komunikaty

##### URPL i FDA

Do dnia 14.11.2016 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz Food and Drug Administration (FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa mepolizumabu.



## EMA

Na stronie internetowej European Medicines Agency (EMA) odnaleziono dokument EMA/671186/2015 opisany poniżej.

Dokument zawiera podsumowanie planu postępowania z ryzykiem (RPM; *risk management plan*), który określa konieczne do podjęcia działania w celu zapewnienia bezpiecznego stosowania produktu leczniczego Nucala. Wśród ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem MEPO wymieniono reakcje alergiczne oraz odczyny w miejscu podania. Środki zapobiegawcze mają polegać na dokładnym informowaniu pacjentów przez lekarzy o potencjalnych zagrożeniach oraz uświadamianiu chorych, że niektóre z tych reakcji mogą być poważne. Dokument zawiera również listę ważnych potencjalnych zagrożeń:

- **Immunogenność**  
Powstające w organizmie po podaniu leku przeciwciała skierowane wobec MEPO mogą zmniejszać skuteczność produktu leczniczego Nucala w kontroli objawów astmy i zwiększać częstość reakcji alergicznych na lek. Badania wskazują, że immunogenność występuje u 6/100 pacjentów, przy czym u większości pacjentów obecność przeciwciał nie jest związana z obniżeniem skuteczności leku lub przyczyna efektów ubocznych
- **Zwiększony poziom infekcji związany ze zmianami w układzie odpornościowym**  
Lek Nucala obniża poziom eozynofili, a pacjenci z obniżonym poziomem białych krwinek mogą wykazywać większą szansę rozwoju infekcji. Powyższy efekt jest jednak mniej prawdopodobny niż w przypadku obniżonego poziomu innych białych krwinek. Przeprowadzone badania wskazują jedynie na nieco częstsze infekcje górnych dróg oddechowych, gardła i układu moczowego w grupie badanej w porównaniu z PLC, przy czym nie były to infekcje poważne czy ciężkie.
- **Nowotwory związane ze zmianami w układzie odpornościowym**  
Z uwagi na fakt, że obniżony poziom białych krwinek może być związany z większą podatnością na nowotwory, choroby te mogą być potencjalnym zagrożeniem dla pacjentów stosujących leki takie jak Nucala. Dotychczas przeprowadzone badania nie wskazują na większe ryzyko nowotworów u pacjentów stosujących Nucala w porównaniu z PLC.
- **Efekty uboczne związane z układem sercowo-naczyniowym**  
W jednym badaniu wykazano, że u pacjentów z ciężką postacią astmy negatywny wpływ na serce był częstszy w grupie badanej niż w grupie PLC. Obserwacje te jednak nie zostały potwierdzone w innych badaniach.
- **Pogorszenie się objawów astmy w momencie przerwania terapii**  
Efekt był monitorowany w badaniach. Proces pogorszenia się objawów astmy zatrzymał się u zbliżonej liczby pacjentów leczonych wcześniej lekiem Nucala i PLC.

Ponadto w dokumencie wskazano, iż brakuje informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku Nucala u pacjentek w ciąży i/lub karmiących, pacjentów poniżej 18 r.ż., osób starszych, pacjentów z infekcjami pasożytniczymi lub z grupy wysokiego ryzyka infekcji pasożytniczej oraz zaznaczono, iż brak jest danych długookresowych związanych z bezpieczeństwem dawki 100 mg podawanej we wstrzyknięciu podskórnym.

## 4.3. Komentarz Agencji

W toku przeglądu systematycznego wnioskodawca zidentyfikował 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Liu 2013, Powell 2015, McIvor 2015 z których dwa pierwsze dotyczyły oceny efektywności klinicznej mepolizumabu w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej natomiast publikacja McIvor 2015 przedstawiała również inne technologie medyczne stosowane w leczeniu astmy. Poniżej przedstawiono kluczowe informacje (cel, metodyka, wyniki i wnioski) z odnalezionych opracowań wtórnych.

### Liu 2013

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu u pacjentów z astmą eozynofilową.

**Metodyka:** Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase, ISI Web of Science, Cochrane CENTRAL oraz Scopus (do stycznia 2013 r.) oraz bibliografię odnalezionych publikacji w celu odnalezienia badań RCT, bez ograniczenia ze względu na język publikacji.

**Wyniki i wnioski:** Terapia mepolizumabem w metaanalizie 7 badań znacząco zmniejsza poziom eozynofili we krwi oraz w płwocinie, redukuje ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy, poprawia kontrolę astmy wg

kwestionariusza ACQ. Nie wykazano, aby mepolizumab istotnie poprawiał parametry oddechowe pacjentów. Należy podkreślić ze przeglądu zawierał badania w którym stosowano różne dawki i drogi podania.

### **Mclvor 2015**

Cel: Ocena stopnia zaawansowania badań i wyników klinicznych odnośnie nowoczesnych terapii dla pacjentów z astmą.

Metodyka: Przeszukiwano bazy danych PubMed (kwerendy: asthma, clinical trial i nazwy leków) oraz clinicaltrials.gov (kwerendy: asthma i nazwy leków) (10 lat wstecz do czerwca 2015 r.)

Wyniki i wnioski: Uwzględniając wszystkie próby stwierdzono, że mepolizumab u pacjentów z ciężką astmą obniża ryzyko zaostrzeń, poprawia jakość życia pacjentów, obniża liczbę eozynofili oraz poprawia kontrolę choroby i funkcje płuc.

### **Powell 2015**

Cel: Porównanie wpływu mepolizumabu i placebo na częstość zaostrzeń choroby i jakość życia chorych z przewlekłą astmą.

Metodyka: W ramach przeglądu przeszukano: Cochrane Airways Group Specialised Register, Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL, AMED i PsycINFO, strony clinicaltrials.gov i WHO oraz książki abstraktów i czasopisma naukowe z zakresu chorób układu oddechowego (ostatnia aktualizacja listopad 2014 r.), a także bibliografię odnalezionych publikacji w celu odnalezienia badań RCT, bez ograniczenia ze względu na język publikacji.

Wyniki i wnioski: Wyniki metaanalizy sugerują, że mepolizumab prowadzi do poprawy jakości życia oraz zmniejszenia ilości zaostrzeń astmy u osób z ciężką astmą eozynofilową w porównaniu z placebo, bez znaczącego wzrostu występowania zdarzeń niepożądanych. Podsumowując autorzy zaznaczyli, że nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków o roli mepolizumabu w terapii pacjentów z astmą z powodu znacznej heterogeniczności badań (przede wszystkim wskazano na różne drogi podania leku w poszczególnych badaniach klinicznych, natomiast lek jest zarejestrowany jedynie w podaniu podskórnym).

W ramach przeszukiwań własny analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych niż wnioskodawca przeglądów systematycznych.

### **Wniosek końcowy AK wnioskodawcy:**

„Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko ludzkiej interleukinie 5, głównej cytokinie odpowiedzialnej za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Jest nowym lekiem biologicznym dostępnym w leczeniu pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. W porównaniu z leczeniem standardowym mepolizumab istotnie zmniejsza częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, w tym wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji, wydłuża czas do pierwszego zaostrzenia astmy, poprawiając wyniki badań czynności płuc, kontrolę objawów choroby oraz jakość życia, a także zmniejsza zużycie doustnych glikokortykosteroidów, u chorych przewlekłe je stosujących, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Wnioski te płyną z wysokiej jakości prób klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Na podstawie porównania pośredniego można stwierdzić, że charakteryzuje się zbliżoną skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem do omalizumabu.

Mepolizumab odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów z astmą ciężką, oporną na leczenie o fenotypie astmy eozynofilowej, nie kwalifikujących się do omalizumabu, a wymagających zastosowania leczenia biologicznego ze względu na brak kontroli choroby i częste zaostrzenia pomimo leczenia standardowego i/lub konieczność przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów.”

### **Podsumowanie Analityków AOTMiT:**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 badań, w tym 3 badania z randomizacją porównujące MEPO + SoC z PLC + SoC (DREAM, MENSA, SIRIUS), jedno badanie jednoramienne w którym stosowano MEPO (COSMOS – faza przedłużona badań MENSA i SIRIUS) oraz 6 badań randomizowanych porównujących komparator - OMA + SoC z PLC + SoC. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie MEPO i OMA w którym wspólne ramie stanowiła standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC).

W uwzględnionych badaniach nie analizowano wpływu porównywanych interwencji na **przeżycie**.

Według dostępnej literatury astma eozynofilowa charakteryzuje się podwyższonym poziomem eozynofili w biopsji oskrzelowej lub płwocinie pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek wziewnych kortykosteroidów - charakterystyka wnioskowanego rozpoznania nie uwzględnia podwyższonego poziomu eozynofili we krwi obwodowej. Badanie liczby eozynofili we krwi obwodowej jest łatwe do uzyskania

i powszechnie dostępne, ale nie jest wystarczająco czułe i swoiste (Walford 2014). Wykazano, że w przypadku astmy korelacja między poziomem eozynofilii we krwi obwodowej a poziomem eozynofili w płwocinie może być niemiarodajna; poziom eozynofilii we krwi pow. 300  $\mu$ l stanowi tylko 50% pozytywnego czynnika predykcyjnego w identyfikacji fenotypu astmy eozynofilowej ustalonego na podstawie poziomu eozynofilii w płwocinie wynoszącego 2% (Hastie 2013). Autorzy badania Walford 2014 sugerują, że eozynofilia związana z krwią obwodową może być markerem stopnia ciężkości astmy, ale nie koreluje jednoznacznie z poziomem eozynofilii w płwocinie.

Wyniki porównania interwencji wnioskowanej MEPO z PLC wskazały na przewagę MEPO w zakresie oceny jakości życia (wg. kwestionariusza SGRQ). W badaniu MENSA różnica średnich zmian w punktacji SGRQL pomiędzy grupami wyniosła -7.0 (95%CI: -10.2; -3.8,  $p < 0,001$ ), podobne wyniki uzyskano w badaniu SIRIUS - 5.80 (95% CI: -10.60; -1.0,  $p = 0,019$ ). Znamienne statystycznie korzystny efekt MEPO w porównaniu do PLC w badaniu MENSA został uzyskany w ramach I-rzędowego punktu końcowego: częstości istotnych klinicznie zaostrzeń astmy oraz II- rzędowego punktu oceniającego kontrolę objawów astmy (wg kwestionariusza ACQ-5). Próba SIRIUS w której główny punkt końcowy stanowiła ocena redukcji dawki doustnych kortykosteroidów zaobserwowano w grupie pacjentów poddanych terapii MEPO więcej przypadków obniżenia dawki OCS oraz więcej pacjentów gdzie zastosowano wysokie redukcje dawki OCS przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli astmy w porównaniu do pacjentów otrzymujących PLC, wartość OR wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść MEPO. Badania raportowały również poprawę parametrów oceniających funkcje płuc ( $FEV_1$ , PEF), jednak nie we wszystkich próbach uzyskano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami.

W AWA analizowano wyniki badania jednoramiennego COSMOS na podstawie publikacji Lugogo 2016 (na czas złożenia wniosku publikacja nie była dostępna, wnioskodawca przedstawił wyniki na podstawie abstraktów i dokumentu producenta leku MEA115661 GSK) w której pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego stosowania MEPO, pacjenci w tym badaniu pochodzili z badań MENSA i SIRIUS. W próbie zaobserwowano że prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 1 zaostrzenia było podwyższone przez cały okres leczenia a w 52 tygodniu badania wynosiło 49,1% (95% CI: (45,2; -53,1)). Wyniki oceny kontroli astmy wg. kwestionariusza ACQ-5 i zmiany parametru  $FEV_1$ , wskazywały na poprawę względem wartości bazowej w grupach pacjentów wcześniej leczonych MEPO i PLC. Po przerwaniu leczenia MEPO w okresie follow-up (60 tygodni, ostatnia dawka została podana w 48 tyg.) kontrola objawów astmy wg. kwestionariusza ACQ-5 pogorszyła się we wszystkich badanych grupach w porównaniu z wynikami odnotowanymi w 52 tygodniu.

W ramach porównania pośredniego MEPO z OMA wykazano nieznaczną znamienne statystycznie przewagę MEPO nad komparator w analizie punktów końcowych, takich jak klinicznie istotne zaostrzenia astmy, czas do pierwszego zaostrzenia astmy (wyniki istotne statystycznie tylko gdy po stronie MEPO brano pod uwagę wyniki badania MENSA). W punkcie końcowym oceniającym kontrolę objawów astmy wg ACQ wykazano istotną statystycznie przewagę OMA. Porównanie w zakresie parametru oceniającego funkcje płuc ( $FEV_1$ ) oraz zakończenie stosowania doustnych kortykosteroidów nie wykazano istotnych różnic pomiędzy interwencjami. Wnioskodawca z powodu zastosowania różnych kwestionariuszy oceny jakości życia w badaniach dotyczących poszczególnych interwencji nie przeprowadził porównania pośredniego w ramach tego punktu końcowego. Podsumowując wyniki tego porównania można stwierdzić że skuteczność MEPO i OMA jest podobna.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały brak w analizowanych badaniach zgonu pacjenta leczonego MEPO, natomiast w grupie kontrolnej prób MENSA i SIRIUS zgon odnotowano u 1 chorego w każdym badaniu. W badaniach MENSA, SIRIUS oraz badaniu fazy przedłużonej COSMOS najczęstszymi działaniami niepożądanymi było zapalenie śluzówki i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle głowy. Porównanie pośrednie wykazało brak różnic pomiędzy MEPO a OMA w profilu bezpieczeństwa.

Na szczególną uwagę zasługują dane zawarte w publikacji Haldar 2014 przedstawiającej wyniki badania w którym zaobserwowano że zaprzestanie stosowania MEPO wiązało się ze wzrostem liczby eozynofili we krwi i płwocinie w niedługim czasie od zakończenia leczenia co skutkowało wzrostem częstości ciężkich zaostrzeń astmy. Stwierdzono także znacznie większe nasilenie objawów astmy w grupie pacjentów wcześniej leczonych MEPO w porównaniu do pacjentów z grupy kontroli.

Na podstawie wyników badania MENSA w zakresie redukcji klinicznie istotnych zaostrzeń można wnioskować, że korzyść kliniczna ze stosowania MEPO dla pacjentów z wyższym poziomem eozynofilii ( $\geq 500$  komórek/ $\mu$ l) jest większa niż w przypadku populacji ogólnej ( $\geq 150$  komórek/ $\mu$ l). Częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w ciągu roku w badanej subpopulacji była o 80% mniejsza niż w grupie placebo, natomiast w przypadku populacji ogólnej różnica ta wynosiła 53% i była istotna statystycznie. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż brak jest danych, w tym analizy statystycznej, dla omawianego punktu końcowego w przypadku podgrupy chorych z poziomem eozynofilii 150-500 komórek/ $\mu$ l.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nucala (mepolizumab), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, oporną na leczenie astmę eozynofilową, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10: J82)”.

##### Populacja

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dorosłych pacjentów spełniających następujące kryteria:

- astma eozynofilowa – liczba eozynofili we krwi na poziomie  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  na wizycie kwalifikacyjnej lub  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie;
- astma ciężka, oporna na leczenie – konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów ( $> 1\,000$   $\mu\text{g}$  dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej), w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora  $\beta$ -2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny);
- spełnienie co najmniej 1 z poniższych kryteriów:
  - 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym;
  - przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów.

##### Komentarz analityka AOTMiT:

W ramach uzgodnionego programu lekowego wziewne kortykosteroidy w wysokich dawkach mogą być łączone dodatkowo (oprócz wymienionych powyżej) z długodziałającymi blokerami receptora muskarynowego.

Warunek związany z wystąpieniem 2 lub więcej epizodów zaostrzeń jest konieczny przy kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego i nie może być pominięty u pacjentów stopujących przewlekłe doustne glikokortykosteroidy. Dodatkowo zwiększenie dawki systemowych glikokortykosteroidów, związane z zaostrzeniem, u osób, które stosują je przewlekłe musi trwać minimum 3 dni.

W ramach uzgodnionego programu lekowego pacjent musi spełnić jeszcze następujące warunki:

- natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa  $FEV_1 < 80\%$  wartości należytnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej;
- objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy  $ACQ > 1,5$  pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę  $AQLQ < 5,0$  punktów), mimo stosowanego leczenia;
- wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii;
- deklaracja pacjenta dot. niepalenia tytoniu;
- wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie badania kału.

Kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego w większości pokrywają się z kryteriami kwalifikacji do badań pierwotnych, można więc przyjąć, że wyszczególnione powyżej różnice nie będą miały istotnego wpływu na wyniki niniejszej analizy ekonomicznej.

##### Interwencja

Mepolizumab (produkt leczniczy Nucala) stosowany łącznie z leczeniem standardowym (wziewne kortykosteroidy w wysokiej dawce i długo działający  $\beta_2$  agoniści (LABA) oraz dodatkowo, kiedy to konieczne,

antagoniści receptorów leukotrienowych, teofiliny czy doustne steroidy). Uwzględniona dawka MEPO to 100 mg podawane raz na 4 tygodnie.

### Komparator

- Leczenie standardowe (SoC) – doustne glikokortykosteroidy (OCS), wziewne kortykosteroidy (ICS), wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu (LABA), wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu (SABA), wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu (SAMA), wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu (LAMA), antagoniści receptorów leukotrienowych (LTRA) oraz metyloksantyny (teofilina).

### Komentarz analityka AOTMiT:

W ramach SoC nie uwzględniono możliwości stosowania długodziałających blokerów receptora muskarynowego. Ograniczenie to nie powinno mieć jednak istotnego wpływu na wiarygodność analizy.

- Omalizumab – stosowany w ramach istniejącego programu lekowego („Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”) w skojarzeniu z SoC

### Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (CUA) – porównanie MEPO+SoC vs SoC.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – porównanie MEPO+SoC vs OMA+SoC.

### Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zauważyć, że założenie o równorzędności porównywanych interwencji obarczone jest dużą niepewnością. Brak jest jednoznacznych danych na potwierdzenie założenie o równorzędnej efektywności klinicznej mepolizumabu w porównaniu do omalizumabu. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie, na podstawie którego próbowano wykazać brak różnic pomiędzy wspomnianymi interwencjami, porównanie to ma jednak szereg ograniczeń (m.in. heterogeniczność porównywanych populacji czy brak zaślepienia w badaniach dla omalizumabu). Ze względu jednak na brak danych lepszej CMA jako technikę analityczną można uznać za poprawną.

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

### Horyzont czasowy

CUA – dożywotni horyzont czasowy (pacjent może osiągnąć wiek maksymalny 100 lat).

### Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić, uwagę, że maksymalny okres obserwacji odnoszący się do stosowania MEPO wynosi 84 tygodnie (pacjenci z badania COSMOS, którzy uczestniczyli wcześniej w badaniu MENSA), więc w celu wykonania modelu ekonomicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym niezbędne było estymowanie danych na znacznie dłuższy okres, co zwiększa niepewność oszacowań związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem mepolizumabu.

CMA – roczny horyzont czasowy.

### Dyskontowanie

Uwzględniono 5% stopę dyskontową dla kosztów i 3,5% stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych.

### Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia ciężkiej astmy w ramach programu lekowego,
- koszty leczenia zaostrzeń astmy,
- koszty leczenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych,

- koszty leczenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów (OCS).

## Model

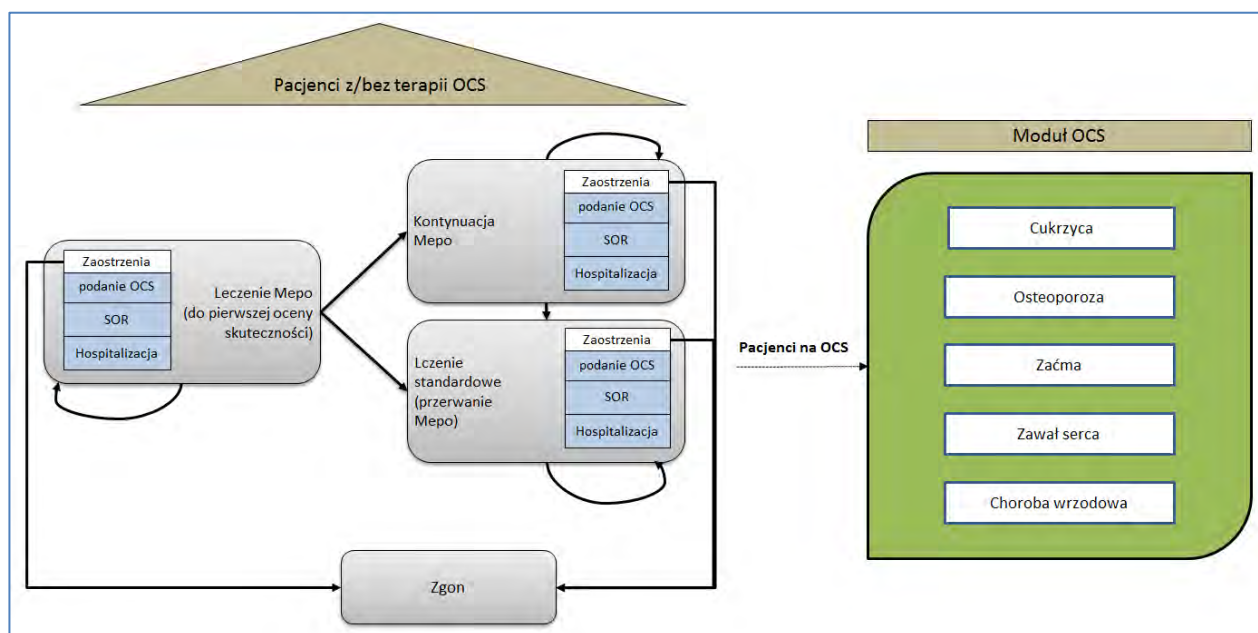
### Analiza kosztów użyteczności (CUA) – porównanie MEPO+SoC vs SoC

W przypadku porównania MEPO+SoC vs SoC, analizę ekonomiczną przeprowadzono na drodze adaptacji do warunków polskich globalnego modelu farmakoekonomicznego, opracowanego przez firmę Pharmerit BV na zlecenie firmy GSK. Adaptacja modelu do warunków polskich obejmowała przede wszystkim analizę kosztów, a także dostosowanie modelu do proponowanej wersji projektu programu lekowego z udziałem mepolizumabu.

Na podstawie tego samego modelu została opracowana również analiza ekonomiczna złożona przez firmę GSK do agencji NICE (w trakcie oceny, wstępna ocena modelu opublikowana 4 kwietnia 2016 r., *GID-TAG519A*). Agencja NICE miała zastrzeżenia do niektórych elementów tego modelu, jednakże, część z nich odnosiła się do założeń nie uwzględnionych w polskiej adaptacji, a w przypadku pozostałych, nie były dostępne lepszej jakości dane (bardziej szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 5.3.3 „Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej”).

Długookresowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową z zastosowaniem porównywanych metod leczenia (MEPO + SoC vs SoC) określono na drodze modelowania. Przeprowadzenie modelowania wynikało z konieczności ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badań klinicznych (MENZA oraz SIRIUS, DREAM), stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności porównywanych strategii leczenia. W celu uchwycenia bieżących zmian jakości życia chorych z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową, wykorzystano opracowany w MS Excel 2010 kohortowy model Markowa, którego strukturę przedstawiono poniżej.

Rysunek 4. Struktura modelu CUA



W modelu farmakoekonomicznym zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne związane ze stosowaną terapią:

- stan początkowy – obejmujący etap leczenia do pierwszej oceny efektywności w programie lekowym (po 24 tygodniu terapii mepolizumabem);
- kontynuacja leczenia mepolizumabem – stan przedstawiający chorych otrzymujących leczenie mepolizumabem w programie lekowym. Chorzy pozostają w tym stanie do momentu zaistnienia kryterium wykluczenia lub do wystąpienia zgonu;
- leczenie standardowe – stan przedstawiający chorych otrzymujących leczenie standardowe – po przerwaniu leczenia mepolizumabem w programie lekowym lub w całym horyzoncie analizy w ramieniu komparatora. Chorzy pozostają w tym stanie do momentu wystąpienia zgonu;
- zgon, stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta.

Stanem początkowym modelu, tj. stanem, w którym znajduje się kohorta w momencie rozpoczęcia symulacji, jest okres po włączeniu do programu lekowego, do pierwszej przewidzianej oceny skuteczności leczenia mepolizumabem, tj. początkowe 24 tygodnie terapii. Punkt startowy analizy wyznacza rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji (MEPO+SoC oraz SoC). W kolejnych cyklach modelu brana jest pod uwagę aktualna terapia, która jest czynnikiem różniącym ze względu na generowane koszty i efekty związane z leczeniem chorych z populacji docelowej. Po ocenie skuteczności leczenia MEPO po 24 tygodniu, w przypadku braku wystąpienia kryteriów przerwania, tj.:

- wystąpienie zaostrzeń astmy w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej, oraz
- brak zmniejszenia dawki doustnego glikokortykosteroidu o  $\geq 5$  mg w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą kwalifikacyjną),

chorzy kontynuują leczenie w programie. Przyjęto jednakże, że z czasem, chorzy będą przerywać leczenie w programie z różnych przyczyn, w tym z powodu braku skuteczności, czyli utraty poprawy mierzonej częstością ciężkich zaostrzeń astmy.

W modelu przyjęto (za pierwotnym, nieuzgodnionym z MZ, projektem programu lekowego), że po początkowej ocenie skuteczności po 24 tygodniach leczenia, chorzy stopniowo przerywają leczenie, ale nie ma z góry przyjętego ograniczenia czasu terapii. Przesłanką do takiego założenia są wyniki badania Haldar 2014, w którym częstość zaostrzeń wzrosła istotnie po zaprzestaniu terapii mepolizumabem i po 12 miesiącach od przerwania leczenia nie stwierdzono istotnych różnic w stosunku do grupy kontrolnej (Haldar 2014). W projekcie programu lekowego przewidziano ocenę skuteczności i możliwości kontynuacji programu tylko w określonych punktach czasowych, oddzielonych głównie rocznymi okresami. Jednakże nie są dostępne długookresowe wyniki badań dotyczących utrzymywania się skuteczności mepolizumabu, które pozwoliłyby ocenić wartość tego parametru w rozpatrywanych punktach czasowych (np. po 104, czy 156 tygodniach).

### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Powyższe założenie stanowi jedno z kluczowych ograniczeń modelu CUA. Bardziej szczegółowo przedstawiono to zagadnienie w rozdziale 5.3.1 „Ocena założeń i struktury modelu”.

Model zawiera dodatkowo moduł służący ocenie skutków powikłań przewlekłego stosowania doustnych kortykosteroidów (część populacji docelowej), takich, jak cukrzyca, osteoporoza, zaćma, zawał serca, czy choroba wrzodowa. W każdym cyklu modelu szacowane jest prawdopodobieństwo wystąpienia każdego zdarzenia oraz związanych z nim dodatkowych kosztów i obniżenia jakości życia.

Poszczególne parametry modelu opisujące chorych w wyróżnionych stanach, mogły być stałe lub zmienne w czasie, jak również zależne (np. koszty terapii) lub niezależne (np. ryzyko zgonu) od stosowanej interwencji. Długość cyklu w modelu wynosi 28 dni, zgodnie z częstotliwością podawania mepolizumabu. Ze względu na krótki cykl, w modelu nie zastosowano korekty połowy cyklu.

### **Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – porównanie MEPO+SoC vs OMA+SoC**

Na podstawie przedstawionej analizy efektywności klinicznej nie można jednoznacznie wnioskować o istotności różnic w skuteczności między mepolizumabem a omalizumabem, z tego powodu analiza ekonomiczna dla tego porównania została ograniczona do analizy minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym. W celu oszacowania kosztów porównywanych interwencji wnioskodawca wykonał prosty model w aplikacji MS Excel.

### **Analiza wrażliwości**

#### **Analiza kosztów użyteczności (CUA) – porównanie MEPO+SoC vs SoC**

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano wpływ następujących parametrów na wyniki CUA: dyskontowanie, średni wiek rozpoczynających leczenie mepolizumabem, częstość zaostrzeń w grupie MEPO + SoC (przed oceną odpowiedzi na leczenie), częstość zaostrzeń w grupie MEPO + SoC (kontynuujący leczenie), częstość zaostrzeń w grupie SoC, częstość zaostrzeń skorygowane o wartość wyjściową, odsetek spełniających kryteria kontynuacji leczenia mepolizumabem, prawdopodobieństwo zakończenia udziału w programie, ryzyko zgonu związanego z astmą, odsetek zaostrzeń wymagających hospitalizacji, użyteczności związane z leczeniem, użyteczność w grupie MEPO + SoC (tylko kontynuujący leczenie), redukcja użyteczności związana z zaostrzeniami, koszt SoC, odsetek chorych stosujących OCS, wysokość redukcji dawki OCS

podczas leczenia mepolizumabem, wysokość ryczałtu diagnostycznego, koszt monitorowania SoC, koszt leczenia zaostrzeń astmy, wysokość redukcji użyteczności związana z wystąpieniem powikłań terapii OCS, koszty leczenia powikłań terapii OCS, horyzont czasowy.

Dodatkowo wnioskodawca wykonał probabilistyczną analizę wrażliwości. W poniższej tabeli przedstawiono parametry, wraz z ich rozkładami, uwzględnione w ramach przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości.

**Tabela 38. Parametry testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości CUA**

Parametr i źródło danych		Rozkład w PSA	Średnia rozkładu	SE
Wiek wyjściowy kohorty		normalny	45,5 lat	0,888
% otrzymujących przewlekle OCS		beta	64,3%	5,2%
% spełniających łącznie kryteria kontynuacji leczenia poza 24 tydz.		beta		
Częstości klinicznie istotnych zaostrzeń astmy	przed oceną skuteczności MEP	lognorm	0,8771/pacjent/rok	0,0853
	kontynuujący MEP	lognorm		
	SoC	lognorm	1,7439/pacjent/rok	0,0977
Rozkład typów zaostrzeń	wymagające zastosowania SoC	Dirichlet		
	wymagające wizyty w SOR			
	wymagające hospitalizacji			
Zakończenie udziału w programie lekowym		beta	10,1%	1,2%
Roczna śmiertelność związana z astmą	wiek: 17-44	beta	0,27%	0,06%
	wiek: 45+	beta	1,74%	0,18%
Użyteczność	przed oceną skuteczności MEP	beta	0,796	0,010
	kontynuujący MEP	beta	0,806	0,009
	SoC	beta	0,738	0,015
Utrata użyteczności w związku z wystąpieniem zaostrzeń	wymagające zastosowania SoC	beta	-0,10	0,02
	wymagające wizyty w SOR	beta	-0,20	0,04
	wymagające hospitalizacji	beta	-0,20	0,04
Okres naliczania utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zaostrzeń	wymagające zastosowania SoC	gamma	12,68 dni	0,549
	wymagające wizyty w SOR	gamma	10,41 dni	1,230
	wymagające hospitalizacji	gamma	20,70 dni	3,270
Utrata użyteczności w związku z wystąpieniem powikłań terapii OCS	Zaćma	beta	-0,0271/cykl	0,006
	Zawał serca	beta	-0,0557/cykl	0,011
	Choroba wrzodowa	beta	-0,0552/cykl	0,014
	Osteoporoza (złamania)	beta	-0,0418/cykl	0,006
	Cukrzyca (niepowikłana)	beta	-0,0621/cykl	0,004
Koszt terapii SoC	PPP	gamma	220,17 PLN	44,03 PLN
	PPP+P	gamma	262,74 PLN	52,55 PLN



Koszt monitorowania terapii SoC	PPP/PPP+P	gamma	131,62 PLN	26,32 PLN
Wycena ryczałtu diagnostycznego	PPP/PPP+P	gamma	946,92 PLN	189,38 PLN
Koszt leczenia zaostrzenia wymagającego podania OCS	PPP	gamma	48,48 PLN	9,70 PLN
	PPP+P	gamma	62,45 PLN	12,49 PLN
Koszt leczenia zaostrzenia wymagającego wizyty w SOR	PPP/PPP+P	gamma	227,77 PLN	45,55 PLN
Redukcja dawki OCS w skojarzeniu z mepolizumabem		beta	83,0%	16,6%

### Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – porównanie MEPO+SoC vs OMA+SoC

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną analizę wrażliwości, weryfikując wpływ następujących założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów:

- minimalna dawka omalizumabu (495,76 mg);
- maksymalna dawka omalizumabu (567,39 mg);
- 1 podanie omalizumabu na cykl;
- 2 podania omalizumabu na cykl.

W ramach analizy podstawowej przyjętą średnią wartość pojedynczej dawki na poziomie 524,48 mg, i średnią ilość dawek na cykl wynoszącą 1,5. Wartości maksymalnej i minimalnej dawki omalizumabu oszacowano na podstawie publikacji Jahnz-Różyk 2015a oraz Jahnz-Różyk 2015b.

### Instrument podziału ryzyka

Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym [redacted]. Szczegóły przedstawiono w tabeli 3.

### Ograniczenia analizy

#### Zgodnie z AE wnioskodawcy:

- „Głównym ograniczeń analizy jest jednak wieloletnia ekstrapolacja głównych wyników uzyskiwanych w badaniach w okresie kilkudziesięciu tygodni (32 tyg. *MENSA* + 52 tyg. *COSMOS*). Nie odnaleziono badań oceniających terapię mepolizumabem w obserwacji wieloletniej. Wynika to z faktu, że lek ten dopiero niedawno (2 grudnia 2015 rok) został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu i szereg badań jest obecnie w toku. Trudno powiedzieć jak wyglądać będzie długoterminowe leczenie mepolizumabem, choć istnieją przesłanki, że przyjęte założenia mają uzasadnienie. W badaniu *COSMOS* zaobserwowano, że poprawa parametrów klinicznych oceniających kontrolę astmy (częstość zaostrzeń, FEV<sub>1</sub> oraz ocena objawów choroby wg kwestionariusza ACQ-5), odnotowana w grupach mepolizumabu w fazie z podwójnym zaślepieniem prób *MENSA* i *SIRIUS*, utrzymała się do końca fazy wydłużonej. U chorych rozpoczynających leczenie mepolizumabem dopiero w fazie dodatkowej stwierdzono podobną poprawę, co u pacjentów, którzy otrzymywali ten lek wcześniej.
- W badaniu *MENSA*, w momencie oceny skuteczności po 32 tyg., w grupie stosującej leczenie standardowe, częstość zaostrzeń wynosiła mniej niż 2 zaostrzenia na pacjenta/rok, jednakże wyjściowo, częstość zaostrzeń została oszacowana na 3,6 zaostrzenia na pacjenta/rok, a więc była znacznie wyższa. Tę zmianę można wytłumaczyć faktem, że z jednej strony dokładna weryfikacja nasilenia zaostrzeń prowadziła do zmniejszenia ich liczby klasyfikowanych jako zaostrzenia klinicznie istotne. Z drugiej strony, chorzy biorący udział w badaniu klinicznym mogli mieć zoptymalizowaną terapię i lepsze jej monitorowanie, niż chorzy leczeni w codziennej praktyce klinicznej. Jednakże patrząc na populację chorych włączanych do obecnego programu z udziałem omalizumabu (*Jahnz-Różyk 2014*) można przyjąć, że w praktyce chorzy włączani do programu z mepolizumabem również będą mieli więcej zaostrzeń. Wydaje się, że realia systemu ochrony zdrowia w Polsce skutkują włączaniem do drogiego leczenia biologicznego tylko najcięższych przypadków, co potwierdza liczba chorych leczonych w programie, znacznie niższa, niż przewidywana na podstawie oszacowań eksperckich i epidemiologicznych. W takiej sytuacji należy oczekiwać, że efektywność kosztowa mepolizumabu będzie znacznie wyższa – w analizie wrażliwości powtórzono obliczenia przy założeniu

takiej samej skuteczności względnej mepolizumabu, ale zakładając wyjściową liczbę zaostrzeń na poziomie kohorty włączanej do istniejącego programu z omalizumabem, uzyskując wynik o ok. 1/3 niższy, niż w analizie podstawowej.

- Pewnym niewielkim ograniczeniem jest sposób oszacowania odsetka chorych spełniających kryteria kontynuacji leczenia w programie po 24 tyg. terapii. W modelu centralnym, zaadaptowanym do warunków polskich przyjęto wyłącznie kryterium redukcji częstości zaostrzeń, dodatkowo, nie do końca w sposób zgodny z zapisami proponowanego programu lekowego. Powyższy odsetek chorych ze zmniejszeniem liczby zaostrzeń obejmuje także chorych, u których liczba zaostrzeń pozostała na niezmiennym poziomie (tacy chorzy w programie będą przerywać terapię). Poza tym, odsetek ten został oszacowany na podstawie wyników badania *MENSA* pochodzących z oceny dla 32 tyg. leczenia. Oba te czynniki mogą powodować zawyżenie rzeczywistej wartości odsetka chorych, którzy będą spełniali to kryterium kontynuacji leczenia MEPO w warunkach polskich, jednakże nie ma możliwości uzyskania danych z badań klinicznych, które dokładnie odpowiadałyby kryteriom zaproponowanym w programie lekowym. Drugim elementem oceny możliwości kontynuowania leczenia MEP jest zmniejszenie dawki stosowanych przewlekłe OCS o co najmniej 5 mg (w przeliczeniu na prednizon). Wartość tego parametru została określona na podstawie badania *SIRIUS*, w którym wszyscy chorzy otrzymywali terapię OCS. Nie są dostępne dane wprost odpowiadające brzmieniu kryterium zapisanego w projekcie programu lekowego. W badaniu *SIRIUS* przedstawiono odsetek chorych, którzy podczas terapii mepolizumabem uzyskali redukcję dawki OCS o co najmniej 50% po 24 tyg. leczenia. Jednakże, wiadomo, że na początku badania, po optymalizacji, mediana dawki OCS wynosiła w ramieniu z mepolizumabem 10 mg. Zatem przyjęto, że redukcja dawki OCS o  $\geq 50\%$  w badaniu *SIRIUS* oznaczała *de facto* zmniejszenie jej o  $\geq 5$  mg, co odpowiada rozpatrywanemu kryterium.
- Zaadaptowany do polskich warunków model centralny nie jest w stanie wykazać, że zastosowanie mepolizumabu istotnie zmniejsza częstość powikłań i ich konsekwencje w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie SoC, mimo, że nie ma wątpliwości, że stosowanie OCS stanowi znaczne obciążenie dla tych chorych. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że generalnie skumulowany średni efekt, ale także i koszt związany z tymi powikłaniami w horyzoncie dożywotnym, w obu grupach był bardzo niski. Prawdopodobnie opracowany moduł szacuje konsekwencje powikłań w sposób bardzo konserwatywny, gdyż nawet założenie kilkukrotnie większej różnicy w dawce OCS w porównywanych grupach w niewielkim stopniu wpływa na wynik analizy. Ponieważ mepolizumab zmniejsza zużycie OCS o ponad 80%, można uznać, że lepsze odzwierciedlenie korelacji dawki OCS z powikłaniami ich przewlekłego stosowania, poprawiłoby znacząco wynik tej analizy.”

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe, wraz ze źródłami, wykorzystane przez autorów AE wnioskodawcy.

**Tabela 39. Zestawienie parametrów wykorzystanych na potrzeby niniejszej analizy**

Parametr i źródło danych		Wartość w analizie podstawowej
Wiek wyjściowy kohorty i % kobiet (Jahnz-Różyk 2014)		45,5 lat; 61,9% kobiet;
% otrzymujących przewlekłe OCS (Panek 2016)		54/84 = 64,3%;
% spełniających kryterium redukcji częstości zaostrzeń (MENSA, dane niepublikowane)		
% spełniających kryterium redukcji dawki OCS (SIRIUS)		37/69 = 53,6%;
% spełniających łącznie kryteria kontynuacji leczenia poza 24 tydz. (MENSA, SIRIUS)		
Częstości klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (MENSA, SIRIUS)	przed oceną skut. MEP	0,8771/pacjent/rok;
	kontynuujący MEP	
	SoC	1,7439/pacjent/rok;
Rozkład typów zaostrzeń (MENSA, dane niepublikowane)	wymagające zastosowania SoC	
	wymagające wizyty w SOR	
	wymagające hospitalizacji	
Zakończenie udziału w programie lekowym (COSMOS)		66/651 = 10,1%;

Roczna śmiertelność związana z astmą (Watson 2007 i de Vries 2011, z korektą +15%)		wiek: 17-44: 0,27%; wiek: 45+: 1,74%;
Roczna śmiertelność ogólna (GUS 2014)		Zmienna tabelaryczna
Użyteczność (MENSA, dane niepublikowane)	przed oceną skut. MEP	0,796;
	kontynuujący MEP	0,806;
	SoC	0,738;
Utrata użyteczności w związku z wystąpieniem zaostrzeń (Lloyd 2007)	wymagające zastosowania SoC	-0,10;
	wymagające wizyty w SOR	-0,20;
	wymagające hospitalizacji	-0,20;
Okres naliczania utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zaostrzeń (MENSA, dane niepublikowane)	wymagające zastosowania SoC	12,68 dni;
	wymagające wizyty w SOR	10,41 dni;
	wymagające hospitalizacji	20,70 dni;
Utrata użyteczności w związku z wystąpieniem powikłań terapii OCS (Sullivan 2011)	zaćma	-0,0271/cykl;
	zawał serca	-0,0557/cykl;
	choroba wrzodowa	-0,0552/cykl;
	osteoporoza (złamania)	-0,0418/cykl;
	cukrzyca (niepowikłana)	-0,0621/cykl;
Hurtowa cena brutto mepolizumabu	bez RSS	
	z RSS	
Hurtowa cena brutto omalizumabu		10,39 PLN/mg
Koszt jednostkowy substancji czynnych stosowanych w ramach SoC	Prednizon	PPP: 0,044 PLN/mg PPP+P: 0,084 PLN/mg
	Beklametazon	PPP: 0,001 PLN/ $\mu$ g PPP+P: 0,001 PLN/ $\mu$ g
	Formoterol	PPP: 0,077 PLN/ $\mu$ g PPP+P: 0,085 PLN/ $\mu$ g
	Salbutamol	PPP: 0,001 PLN/ $\mu$ g PPP+P: 0,001 PLN/ $\mu$ g
	Ipratropii bromidum	PPP: 0,087 PLN/dawka PPP+P: 0,122 PLN/dawka
	Montelukast	PPP: 0,070 PLN/mg PPP+P: 0,109 PLN/mg
	Teofilina	PPP: 0,0005 PLN/mg PPP+P: 0,001 PLN/mg
Wycena punktowa świadczeń związanych z realizacją programu lekowego	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (NFZ 10/2016)	9 pkt
	diagnostyka w programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (NFZ 10/2016)	18,21 pkt

	kwalifikacja i weryfikacja leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (NFZ 10/2016)	6,25 pkt
Wycena punktowa świadczenia: W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 109/2015)		3,5 pkt
Zużycie mepolizumabu na cykl		100,00 mg
Zużycie omalizumabu na cykl (Jahnz-Różyk 2014)		524,48 mg
Redukcja dawki OCS w skojarzeniu z mepolizumabem		83,0%
Redukcja dawki OCS w skojarzeniu z omalizumabem		7,72 mg/dzień
Dawka dzienna leków stosowanych w ramach SoC	Prednizon (Jahnz-Różyk 2014)	12,6 mg/dzień
	Beklametazon (Jahnz-Różyk 2014)	3 070,0 µg/dzień
	Formoterol (Niżankowska-Mogilnicka 2015)	54,0 µg/dzień
	Salbutamol (Niżankowska-Mogilnicka 2015)	800,0 µg/dzień
	Ipratropii bromidum (ChPL Atrovent N)	8,0 dawek/dzień
	Montelukast (Niżankowska-Mogilnicka 2015)	10,0 mg/dzień
	Teofilina (Niżankowska-Mogilnicka 2015)	700,0 mg/dzień
Udziały poszczególnych terapii stosowanych w ramach SoC (Panek 2016)	OCS	64,29%
	ICS w dawce > 1 000 µg/dzień	100%
	LABA	94,05%
	SABA	89,29%
	SAMA	27,38%
	LAMA	11,90%
	LTRa	55,95%
	Metyloksantyny (teofilina)	28,57%
Liczba podań omalizumabu (założenie)		1,5/cykl;
Czas leczenia mepolizumabem w programie (założenie)*		brak górnej granicy
Roczna stopa dyskontowania	Koszty	5,0%;
	Wyniki	3,5%;
Horyzont czasowy		Dożywotni

\* - w ramach uzgodnionego programu lekowego maksymalny czas terapii MEP wynosi 24 miesięcy, po tym czasie musi nastąpić przerwa trwająca minimum 6 miesięcy.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Analiza kosztów użyteczności (CUA) – porównanie MEPO+SoC vs SoC

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania mepolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową do terapii standardowej, w dożywnym horyzoncie czasowym. Warto zwrócić uwagę, że poniższe wyniki uwzględniają założenie o nieprzerwanym stosowaniu mepolizumabu (zgodnie z uzgodnionym programem lekowym czas trwania leczenia ograniczony jest do 24 miesięcy po, których musi nastąpić minimum 6-cio miesięczna przerwa w leczeniu, po tym czasie pacjent może zostać ponownie włączony do programu). Bardziej szczegółowo przedstawiono to zagadnienie w rozdziale 5.3.1 „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.

Tabela 40. Wyniki CUA dla porównania MEPO+SoC vs SoC

Interwencja	Koszty* [PLN]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów* [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR* [PLN/QALY]
<b>Perspektywa NFZ</b>					
MEPO+SoC	[REDACTED]	11,030	551 378 / [REDACTED]	1,554	354 888 / [REDACTED]
SoC	[REDACTED]	9,477			
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>					
MEPO+SoC	[REDACTED]	11,030	551 593 / [REDACTED]	1,554	355 026 / [REDACTED]
SoC	[REDACTED]	9,477			

\* - wyniki bez RSS / z RSS

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy oceniana interwencja nie jest efektywna kosztowo bez względu na implementację zaproponowanego RSS. Wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ wynosi dla porównania MEPO+SoC vs SoC 354 888 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS, natomiast [REDACTED] PLN/QALY z RSS.

#### Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – porównanie MEPO+SoC vs OMA+SoC

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania mepolizumabu z omalizumabem (obie terapie w skojarzeniu z leczeniem standardowym). Należy wspomnieć, że autorzy analizy, pomimo przyjęcia techniki minimalizacji kosztów, różnicowali skuteczność porównywanych terapii pod względem redukcji dawki OCS, założenie to nie ma jednak istotnego wpływu na wyniki analizy (patrz rozdział 5.3.4 „Obliczenia własne Agencji”).

Tabela 41. Wyniki CMA dla porównania MEPO+SoC vs OMA+SoC

Kategoria kosztowa	MEPO+SoC* [PLN]	OMA+SoC [PLN]	Różnica* [PLN]
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Koszt MEPO / OMA	[REDACTED]	71 083	[REDACTED]
Koszty podania, diagnostyki i monitorowania	7 377	10 429	-3 052
Koszty leków w ramach SoC	2 894	2 923	-29
Koszty leczenia zaostrzeń	237	237	0
<b>Koszt sumaryczny</b>	[REDACTED]	<b>84 672</b>	[REDACTED]

Perspektywa NFZ + pacjent			
Koszt MEPO/ OMA		71 083	
Koszty podania, diagnostyki i monitorowania	7 377	10 429	-3 052
Koszty leków w ramach SoC	3 470	3 524	-54
Koszty leczenia zaostrzeń	247	247	0
<b>Koszt sumaryczny</b>		<b>85 283</b>	

\* - wyniki bez RSS / z RSS

Przyjmując założenia analizy podstawowej (1,5 podania OMA na cykl, średnia dawka OMA na podanie – 524,48 mg) można stwierdzić, że roczne stosowanie MEPO w miejsce OMA wiąże się, nie uwzględniając RSS, z dodatkowymi kosztami na poziomie [redacted] z perspektywy NFZ. Uwzględniając zaproponowany RSS stosowanie MEPO w miejsce OMA wiąże się z oszczędnościami na poziomie [redacted] z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są bardzo zbliżone.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku (dla części populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”) **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Maksymalna cena zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Nucala (mepolizumab), przy której koszt stosowania MEPO nie jest wyższy od kosztu stosowania OMA wynosi z perspektywy NFZ 5 013,60 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) 5 015,32 PLN.

W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”, z powodu braku refundowanego komparatora, **nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Progowa cena zbytu za opakowanie leku Nucala (mepolizumab), przy uwzględnieniu progu opłacalności na poziomie 125 955 PLN/QALY wynosi z perspektywy płatnika publicznego 2022,53 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) 2 019,69 PLN.

Progowa cena zbytu za opakowanie leku Nucala (mepolizumab), przy uwzględnieniu progu opłacalności, aktualnego na dzień przekazania AWA, na poziomie 130 002 PLN/QALY wynosi z perspektywy płatnika publicznego 2 106,06 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) 2 103,22 PLN.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza kosztów użyteczności (CUA) – porównanie MEPO+SoC vs SoC

##### Deterministyczna analiza wrażliwości

Na podstawie deterministycznej analizy wrażliwości można wnioskować, że parametrami mającymi największy wpływ na wyniki analizy są: długość horyzontu czasowego, wartość ryzyka zgonu związanego z astmą oraz częstość zaostrzeń. Znaczny wpływ na wyniki analizy mają też przyjęte wartości stóp dyskontowych.

Zakres zmienności wyników, w zależności od przyjętych wartości testowanych parametrów wyniósł od -41% (dyskontowanie dla kosztów 5%, dla efektów 0%) do +81% (horyzont czasowy skrócony do 10 lat), można zatem wnioskować, że wyniki analizy cechuje znaczna niepewność. **Należy zwrócić uwagę, że parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy jest długość przyjętego horyzontu czasowego, co w świetle braku długookresowych danych i niepewności wyników zdrowotnych w długim horyzoncie czasowym świadczy o znacznej niepewności uzyskanych wyników. Wnioskowanie takie potwierdza również wynik uzyskany przy uwzględnieniu zerowych stóp dyskontowych dla efektów zdrowotnych, co świadczy o tym, że istotna część zysku QALY ma miejsce w późnej fazie modelu, więc obarczona jest niepewnością, że względu na brak danych i konieczność ich estymacji na długi horyzont czasowy.**

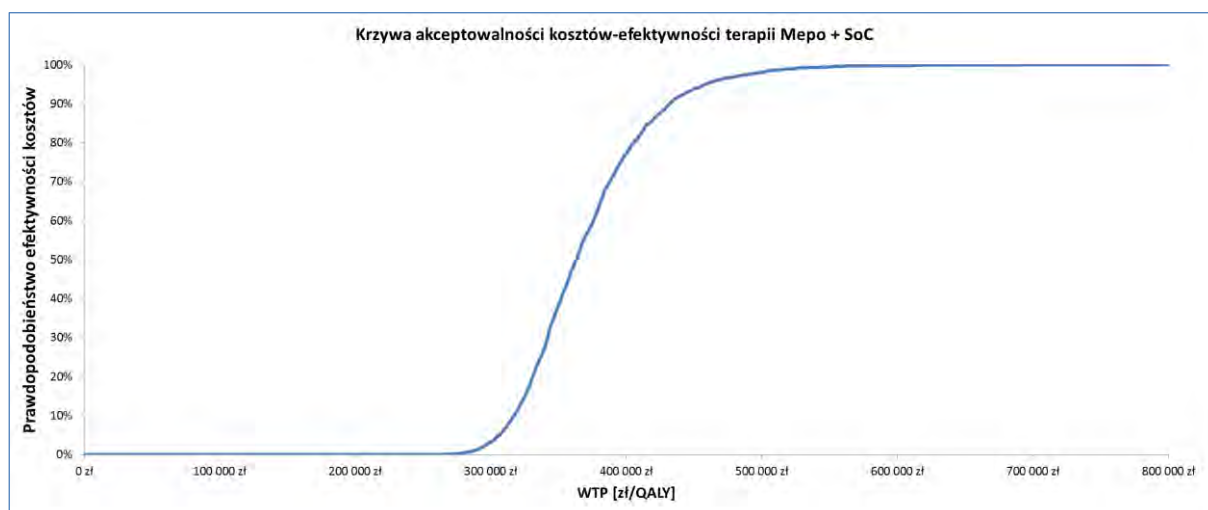
Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w AE wnioskodawcy.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, wnioskowanie z analizy wrażliwości dla perspektywy wspólnej można uznać za tożsame

Na podstawie analizy krzywej akceptowalności kosztowej (wykresy poniżej, przedstawiono wykres jedynie dla wariantu bez RSS) można wnioskować, że przy aktualnym progu efektywności kosztowej (130 002 PLN/QALY) **oceniona technologia nie jest efektywna kosztowo ze 100% prawdopodobieństwem**, zarówno bez RSS jak i z RSS.

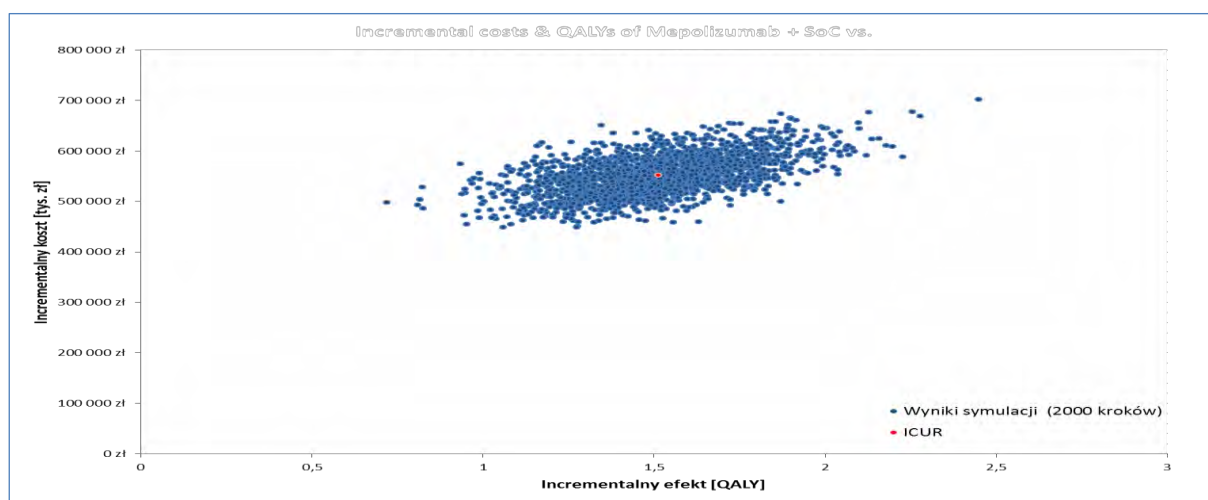
**Rysunek 5. Krzywa akceptowalności kosztowej dla porównania MEPO+SoC vs SoC, wariant bez RSS**



Średni wynik probabilistycznej analizy CUA dla 2 000 symulacji jest nieco wyższy niż wynik analizy deterministycznej – ICUR bez RSS wyniósł 364 469 PLN/QALY (354 888 PLN/QALY z analizy deterministycznej), ICUR z RSS wyniósł [ ] PLN/QALY ([ ] PLN/QALY z analizy deterministycznej).

Poniżej przedstawiono wykresy rozrzutu wyników CUA bez RSS (wykres z uwzględnieniem RSS jest analogiczny, jedynie ze względu na niższe koszty inkrementalne chmura wyników znajduje się niżej na osi odzwierciedlającej koszt inkrementalny)

**Rysunek 6. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników CUA, wariant bez RSS**



Na podstawie powyższego wykresu można wnioskować, że przeważająca część niepewności wyników niniejszej CUA związana jest z szacowaniem wyników zdrowotnych, co w świetle braku precyzyjnych danych (szczególnie długookresowych) świadczy o znacznej niepewności uzyskanych wyników. Należy również podkreślić, że w ramach analizy wrażliwości nie testowano długookresowej skuteczności ocenianego leku.

Szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w AE wnioskodawcy.

### Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – porównanie MEPO+SoC vs OMA+SoC

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów. Przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego, wyniki z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone do tych z perspektywy NFZ.

Tabela 42. Analiza wrażliwości CMA dla porównania MEPO+SoC vs OMA+SoC

Wariant	Całkowite koszty Mepo+SoC [PLN]	Całkowite koszty OMA+SoC [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Cena progowa
Wariant podstawowy		84 672		5 013,60
Minimalna dawka omalizumabu (495,76 mg)		80 780		4 750,50
Maksymalna dawka omalizumabu (567,39 mg)		90 489		5 406,79
1 podanie omalizumabu na cykl**		81 620		4 807,25
2 podania omalizumabu na cykl**		87 725		5 219,95

\* - wyniki bez RSS / z RSS

\*\* - częstość podawania OMA nie wpływa na sumaryczną dawkę leku na cykl, a jedynie na koszty związane z jego podaniem.

Na podstawie powyższej analizy wrażliwości można uznać wyniki CMA za stabilne, największy wpływ na wyniki mają założenia związane z dawkowaniem oraz częstością podawania komparatora.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania z terapią standardową oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z omalizumabem.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK / NIE	Patrz wyżej.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK / NIE	W przypadku CUA - zgodnie z wytycznymi AOTMiT. W przypadku CMA nie przeprowadzono dyskontowania (roczny horyzont czasowy).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Analiza kosztów użyteczności (CUA) – porównanie MEPO+SoC vs SoC

Typ i strukturę modelu, technikę analityczną, horyzont czasowy, wybór komparatora uznano za prawidłowe.

Kluczowym ograniczeniem jest brak danych długookresowych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa terapii mepolizumabem, co w świetle dożywotniego horyzontu czasowego analizy stanowi poważne ograniczenie.

Wątpliwości budzi założenie o braku ograniczenia długości stosowania mepolizumabu do czasu zakładanego przez program lekowy (maksymalna długość terapii ograniczona do 24 miesięcy, po których musi nastąpić przerwa w stosowaniu leku na co najmniej 6 miesięcy). Model wnioskodawcy zakłada nieprzerwane stosowanie leku (w przypadku utrzymującej się odpowiedzi na leczenie). Zgodnie z wyjaśnieniami i obliczeniami przedstawionymi przez wnioskodawcę, na podstawie danych przedstawionych w publikacji Halder 2014, w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych:

„(...) Można zatem wnioskować, że przez przynajmniej 3 miesiące po jego odstawieniu, efekt leku utrzymuje się na zbliżonym poziomie. Oznacza to, że przez ten okres uzyskuje się dodatkowy efekt kliniczny bez ponoszenia kosztów mepolizumabu. A zatem uwzględnienie tego efektu w analizie powodowałoby poprawę wyników (zmniejszenie wartości ICUR). Poniżej przedstawiono uproszczone oszacowanie wpływu uwzględnienia w modelu przerw w terapii na wartość wskaźnika ICUR.

Zakładając wymodelowany średni czas leczenia mepolizumabem w programie (8 lat), który nie powinien ulec istotnej zmianie w tej sytuacji, można przyjąć, że łącznie przez okres 1,5 roku koszty mepolizumabu nie byłyby ponoszone – w ciągu 8 lat terapii możliwe będą średnio 3 półroczne przerwy między 2-letnimi okresami leczenia, czyli  $(3 \times 6/12)/8 = 18,8\%$ .

W tym samym czasie, w ciągu każdej z tych 3 przerw w leczeniu przez 3 miesiące chory miałby kontrolę choroby na poziomie komparatora (brak dodatkowego efektu), zatem zyskany dodatkowy efekt zmniejszy się o:  $(3 \times (3/12))/8 = 9,4\%$ .

Różnice w kosztach i efektach generowane są w modelu przede wszystkim w okresie 8 lat leczenia mepolizumabem, można więc przyjąć, że uwzględnienie przerw w terapii spowoduje obniżenie kosztu inkrementalnego o 18,8% oraz efektu inkrementalnego o 9,4%. Skorygowany ICUR dla wariantu podstawowego analizy z uwzględnieniem RSS wyniósłby:

$$(\text{ } \times (1-18,8\%)) / (1,5537 \times (1-9,4\%)) = \text{ } \text{ PLN/QALY}$$

i jest o 26% niższy, niż w obecnej analizie.

Generalnie nasuwa się wniosek, że obecne założenie dotyczące czasu leczenia w programie lekowym ma charakter konserwatywny, gdyż zawsze uzyskanie dodatkowego efektu wiąże się z dodatkowym kosztem mepolizumabu. Uwzględniając nowe zapisy programu, przez pewien okres zyskiwany efekt nie pociąga za sobą kosztów programu lekowego. W zależności od tego, jak długo utrzymuje się odpowiedź na mepolizumab po jego odstawieniu, wpływ tego założenia na ICUR będzie różny, ale w każdym przypadku wartość ICUR będzie niższa, niż w wariacie podstawowym analizie.

Niestety, nie jest możliwe uwzględnienie tego założenia w obecnym modelu, gdyż nie został on do tego zaplanowany, a ewentualne modyfikacje byłyby skomplikowane i czasochłonne. Niemniej jednak, obecne podejście do oceny czasu leczenia w programie jest skrajnie konserwatywne, i można przyjąć, że faktyczna wartość ICUR jest bardziej korzystna dla leku, niż ta oszacowana w analizie ekonomicznej.”

Przyjmując powyższe wyjaśnienie można uznać, że założenie uwzględnione w ramach modelu przedstawionego przez wnioskodawcę jest konserwatywne. Należy jednak zwrócić uwagę, na niepewność wynikającą z braku danych klinicznych odnośnie pacjentów, którzy zaprzestali terapii i ponownie (po 6 miesiącach) rozpoczęli leczenie mepolizumabem.

Dodatkowo trzeba mieć na uwadze ograniczenia zidentyfikowane przez autorów AE wnioskodawcy:

- konieczność ekstrapolacji danych na dożywotni horyzont czasowy na podstawie wyników dla okresu maksymalnie 84 tygodni,
- niepewność związaną z wyjściową liczbą zaostrzeń u pacjentów włączanych do modelu;
- brak precyzyjnych danych odnośnie odsetka pacjentów kontynuujących terapię MEP po 24 tygodniach terapii (weryfikacja skuteczności leczenia w programie lekowym);

Szczegółowo ograniczenia zidentyfikowane przez autorów AE wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 5.1.1, w części „**Ograniczenia analizy**”.

### **Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – porównanie MEPO+SoC vs OMA+SoC**

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę minimalizacji kosztów dla porównania MEP vs OMA. Analiza minimalizacji kosztów zakłada brak różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, pomimo tego w ramach niniejszej analizy przyjęto założenie o różnej redukcji dawki OCS dla MEP i OMA. W wyniku tego założenia (przyjęto niższe zużycie OCS dla pacjentów stosujących MEP) uzyskano wynik CMA bardziej korzystny dla MEP. Z tego powodu analitycy AOTMiT przeprowadzili obliczenia własne przyjmując równe koszty związane ze stosowaniem OCS, na ich podstawie można stwierdzić, że założenie to nie ma wpływu na wiarygodność CMA (patrz rozdział 5.3.4 „Obliczenia własne Agencji”).

Praktycznie jedynym niepewnym parametrem CMA jest liczba podań OMA na cykl (4 tygodnie) oraz wartość dawki OMA na jednorazowe podanie. Parametry te testowane były przez autorów CMA w ramach analizy wrażliwości.

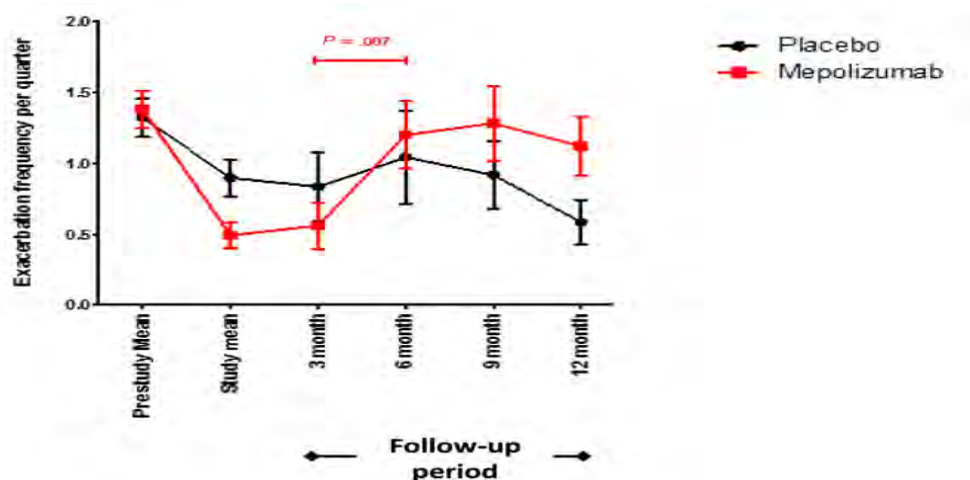
Typ i strukturę modelu, technikę analityczną, horyzont czasowy, wybór komparatora uznano za prawidłowe. Nie odnaleziono błędów w strukturze modelu.

## 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

### **Analiza kosztów użyteczności (CUA) – porównanie MEPO+SoC vs SoC**

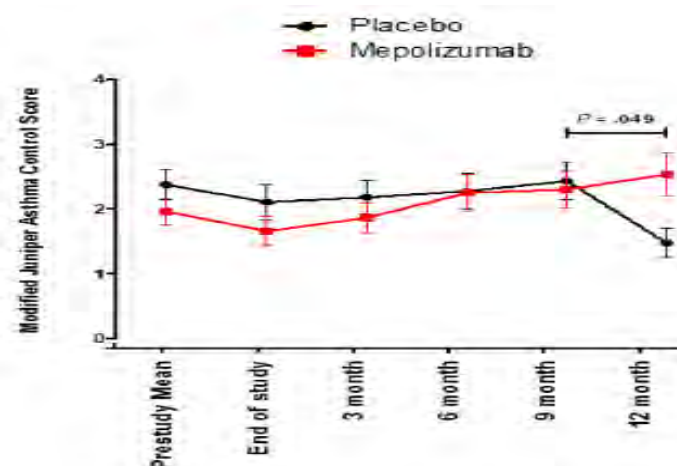
Warto zwrócić uwagę na wyniki przedstawione w publikacji Haldar 2014, które raportuje wyniki z okresu 12 miesięcy od czasu zakończenia terapii mepolizumabem. Można zauważyć, że po 12 miesiącach od zakończenia terapii pacjenci z ramienia placebo wykazują mniejszą liczbę zaostrzeń niż w momencie zakończenia terapii mepolizumabem (liczba zaostrzeń zbliża się do liczby zaostrzeń występującej u pacjentów stosujących mepolizumab), patrz wykres poniżej.

Rysunek 7. Częstość zaostrzeń astmy na podstawie publikacji Haldar 2014



Podobnie przedstawia się sytuacja odnośnie oceny kontroli choroby za pomocą kwestionariusza Juniper Asthma Control Questionnaire (JACQ), wykres poniżej.

Rysunek 8. Ocena kontroli choroby w skali JACQ na podstawie publikacji Haldar 2014



Na podstawie powyższego można wnioskować, że stan chorych przyjmujących placebo ulega polepszeniu w okresie 12 miesięcy obserwacji i osiąga stan zbliżony do stanu pacjentów leczonych mepolizumabem (stan pacjentów z grupy placebo po 12 miesiącach zbliża się do stanu pacjentów z grupy mepolizumabu w czasie „end of study”). Przyjmując powyższe można zakwestionować długookresowe inkrementalne zyski w efektach zdrowotnych, co prowadziłoby do wniosku o przeszacowaniu zysku QALY a co za tym idzie do zaniżenia współczynnika ICUR.

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, a dane kosztowe można uznać za poprawne i aktualne.

#### Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – porównanie MEPO+SoC vs OMA+SoC

Nie zidentyfikowano błędów ekstrakcji danych, a dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Analiza kosztów użyteczności (CUA) – porównanie MEPO+SoC vs SoC

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Odnaleziono wstępną wersję opracowania NICE - *GID-TAG519b* (NICE 2016). Opracowanie na czas przekazywania AWA było w fazie drugich konsultacji, jego status określono na „In progress”.

Analiza ekonomiczna *GID-TAG519b* została wykonana przez podmiot odpowiedzialny dla trzech podgrup chorych na ciężką astmę eozynofilową. W celu walidacji modelu analitycy Agencji odnoszą się do populacji zmodyfikowanej ITT, która w największym stopniu odpowiada populacji uwzględnionej w ocenianym modelu. Warto w tym miejscu wspomnieć, że eksperci kliniczni (ERG, z ang. *evidence review group*) zaproponowali wyróżnienie węższej subpopulacji, uwzględniającej jedynie pacjentów z liczbą zaostrzeń poniżej 4 rocznie, którzy przyjmowali OCS (wymodelowane wyniki dla takiej subpopulacji były mniej korzystne dla mepolizumabu niż wyniki dla populacji zmodyfikowanej ITT).

W analizie przedłożonej NICE zastosowano model Markowa w dożywotnim horyzoncie czasowym, długość cyklu wynosiła 28 dni. Zastosowano dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%. W modelu wyróżniono 4 stany (leczenie przed oceną kryteriów kontynuacji terapii, leczenie po ocenie kryteriów kontynuacji terapii, zakończenie leczenia, zgon). W każdym ze stanów (z wyjątkiem stanu „zgon”) u pacjenta może wystąpić jeden z trzech typów zaostrzeń astmy: zaostrzenie wymagające zwiększenia dawki systemowych glikokortykosteroidów, hospitalizacji lub wizyty na SOR (oceniany model jest zmodyfikowaną wersją modelu dostarczonego do NICE). Powyższe założenia są w większości zgodne z założeniami przyjętymi przez autorów ocenianej analizy CUA, co pozwala na porównanie otrzymanych wyników dla efektywności klinicznej. Główną różnicę stanowi moment oceny zasadności kontynuacji terapii (w modelu NICE miało to miejsce po 52 tyg. terapii, w modelu wnioskowanym po 24 tyg. terapii).

W dokumencie NICE nie odnaleziono danych dotyczących wymodelowanych efektów zdrowotnych, a odnośnienie się jedynie do współczynnika ICUR można uznać za bezcelowe ze względu na różnice w kosztach w Polsce i wielkiej Brytanii. Podsumowując nie możliwa była walidacja zewnętrzna na podstawie opracowania NICE.

Dodatkowo zidentyfikowano raport opracowany przez *Institute for Clinical and Economic Review* w ramach programu *The California Technology Assessment Forum* mający na celu ocenę skuteczności klinicznej oraz kosztowej efektywności terapii mepolizumabem w populacji chorych z ciężką astmą eozynofilową (ICER 2016).

Analiza ekonomiczna ICER 2016 miała na celu ocenę kosztowej efektywności terapii mepolizumabem stosowanej w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do leczenia standardowego w populacji dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową. Poza tym wszyscy chorzy otrzymywali wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz przynajmniej jeden inny lek przeciwastmatyczny (LABA, LTRa, teofilina, OCS). Zastosowany w analizie ICER 2016 model ma charakter modelu Markowa, o długości cyklu równej 2 tygodnie, co odpowiada średniemu czasowi trwania zaostrzenia astmy. W analizie zdefiniowano trzy stany zdrowotne: astma bez powikłań, astma z powikłaniami (w tym: stan, w którym chorzy wymagają zwiększenia dawki OCS, wizyty na SOR lub hospitalizacji) oraz zgon (związany z astmą lub z innego powodu). Analiza została wykonana w dożywnym horyzoncie czasowym.

W powyższym opracowaniu przedstawiono wymodelowane wyniki zdrowotne na poziomie odpowiednio dla MEPO i SoC 15,12 QALY i 13,59 QALY, zatem efekt inkrementalny wyniósł 1,53 QALY. Uwzględniając stopy dyskontowe dla efektów na poziomie 3% (tak jak w opracowaniu ICER 2016), model dostarczony przez wnioskodawcę wygenerował wyniki odpowiednio dla MEPO i SoC 11,66 i 10,00, zatem różnica efektów wyniosła 1,66 QALY. Inkrementalny efekt zdrowotny przedstawiony w opracowaniu ICER 2016 jest zbliżony do efektu uzyskanego na podstawie ocenianego modelu – 1,53 QALY vs 1,66 QALY. Wątpliwości budzą różnice w efektach wygenerowanych dla poszczególnych ramion – ICER 2016: 15,12 QALY vs 11,66 QALY, model oceniany: 13,59 QALY vs 10,00 QALY. Trudno zatem jednoznacznie wnioskować o zbieżności wyników uzyskanych na podstawie ocenianego modelu i wyników przedstawionych w ICER 2016.

Oprócz tego zidentyfikowano abstrakt konferencyjny Bogart 2015, lecz na jego podstawie nie jest możliwe wnioskowanie na temat zbieżności wyników uzyskanych przez przedstawiony przez wnioskodawcę model ze względu na różnice w założeniach pomiędzy modelem ocenianym a modelem wykorzystanym przez autorów publikacji Bogart 2015 (m. in. inna długość horyzontu czasowego, inna długość cyklu). Dodatkowo dostępny jest tylko abstrakt konferencyjny, w którym brak jest danych, które umożliwiłyby walidację konwergencji (m. in. brak danych odnośnie dyskontowania, brak danych dla efektów poszczególnych interwencji, brak danych odnośnie uwzględnionych kosztów). Oprócz tego wiarygodność samego abstraktu budzi wątpliwości analityków, szczególnie wątpliwy jest fragment odnoszący się do terapii mepolizumabem:

„Mepolizumab without bronchial thermoplasty was the most costeffective option for biologics responders, with a 10year per patient cost of \$116,776 and 5.46 QALYs gained (ICER \$21,388)”

Wartości kosztów podano jako koszt 10-cio letniej terapii i na ich podstawie oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR). Autorzy abstraktu zapewne popełnili błąd i wynik przedstawiony w abstrakcie jako ICUR jest w rzeczywistości współczynnikiem kosztu do efektu (CER). Podsumowując wnioskowanie na podstawie powyższego abstraktu nie jest wiarygodne i nie może on zostać wykorzystany do walidacji wyników ocenianej analizy.

### **Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – porównanie MEPO+SoC vs OMA+SoC**

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Warto nadmienić, że eksperci NICE w dokumencie GID-TAG519b (NICE 2016) podważyli wiarygodność porównania pośredniego pomiędzy mepolizumabem i omalizumabem. Ze względu jednak na brak danych lepszej jakości przeprowadzenie CMA dla tego porównania wydaje się poprawnym podejściem, choć obciążonym niepewnością, ze względu na brak dowodów na równorzędność porównywanych terapii.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

#### Analiza kosztów użyteczności (CUA) – porównanie MEPO+SoC vs SoC

Obliczenia wykonane przez analityków Agencji są zbieżne z wynikami uzyskanymi przez autorów AE wnioskodawcy.

Analitycy Agencji wykonali przeliczenia ceny progowej uwzględniając aktualną na dzień przekazania AWA wartość progę efektywności kosztowej (130 002 PLN/QALY). Wyniki obliczeń przedstawiono w rozdziale 5.2.2 „Wyniki analizy progowej”.

#### Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – porównanie MEPO+SoC vs OMA+SoC

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę minimalizacji kosztów dla porównania MEPO vs OMA, jednak przyjęto różny wpływ porównywanych interwencji na obniżenie zużycia OCS (założono, że pacjenci stosujący MEPO stosują niższe dawki OCS niż pacjenci stosujący OMA). W poniższych obliczeniach przyjęto założenie o braku różnic we wspomnianym parametrze (dla obu interwencji przyjęto brak redukcji dawki OCS; koszt OCS nie stanowił kosztu różniącego).

Na podstawie obliczeń można stwierdzić, że założenie to ma marginalny wpływ na wyniki analizy – zmiana kosztu inkrementalnego na poziomie nie większym niż 0,2%.

Przyjmując powyższe założenia można stwierdzić, że maksymalna cena zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Nucala (mepolizumab), przy której koszt stosowania MEPO nie jest wyższy od kosztu stosowania OMA wynosi z perspektywy NFZ 5 011,68 PLN i jest tożsama z ceną z perspektywy wspólnej.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nucala (mepolizumab), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, oporną na leczenie astmę eozynofilową, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10: J82)”.

Populację uwzględnioną w modelu można uznać, z zgodną z populacją wnioskowaną. Ocenianą interwencję – mepolizumab (MEPO) – porównywano z leczeniem standardowym (SoC) oraz z omalizumabem (OMA). W ramach leczenia standardowego uwzględniono doustne glikokortykosteroidy, wziewne kortykosteroidy, wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu, wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu, wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu, wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu, antagoniści receptorów leukotrienowych oraz metyloksantyny (teofilina).

Wykonano dwie niezależne analizy dla poszczególnych komparatorów – analizę kosztów użyteczności (CUA) dla porównania MEPO+SoC vs SoC oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania MEPO+SoC vs OMA+SoC. Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Horyzont czasowy CUA był dożywotni, natomiast dla CMA wynosił 1 rok. W przypadku CUA uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zaostrzeń astmy, koszty leczenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych, koszty leczenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów.

Autorzy analiz wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczne analizy wrażliwości, a w przypadku CUA dodatkowo probabilistyczną analizę wrażliwości.

Kluczowym ograniczeniem wiarygodności analizy CUA jest brak długofalowych danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa MEPO co wymusiło konieczność ekstrapolacji danych z okresu maksymalnie 84 tygodni na cały horyzont analizy (kilkadziesiąt lat). Wyniki analizy wrażliwości sugerują dużą zmienność wyników CUA w zakresie efektów zdrowotnych, co sugeruje ograniczoną wiarygodność wyników. Należy tutaj wspomnieć, że parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy był horyzont czasowy (jego skrócenie do 10 lat powodowało 81% wzrost ICUR), co sugeruje, że na wynik analizy mają duży wpływ niepewne, ekstrapolowane dane (wniosek ten potwierdza znaczny korzystny wpływ przyjęcia niższych stóp dyskontowych dla efektów zdrowotnych). W związku ze znaczącym wpływem na wyniki analizy wyników wymodelowanych w odległej przyszłości należy również zwrócić uwagę na niepewność związaną z możliwymi zmianami w rynku leków, które mogą w tym czasie nastąpić.

Oдноśnie wyników CMA można je uznać za wiarygodne, a przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdza stabilność wyników.

Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym [REDACTED].

#### **Wyniki:**

##### **Analiza kosztów użyteczności (CUA) – porównanie MEPO+SoC vs SoC**

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy oceniana interwencja nie jest efektywna kosztowo bez względu na implementację zaproponowanego RSS. Wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ wynosi dla porównania MEPO+SoC vs SoC 354 888 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS, natomiast [REDACTED] PLN/QALY z RSS.

Zakres zmienności wyników, w zależności od przyjętych wartości testowanych parametrów wyniósł od -41% (dyskontowanie dla kosztów 5%, dla efektów 0%) do +81% (horyzont czasowy skrócony do 10 lat), można zatem wnioskować, że wyniki analizy cechuje znaczna niepewność. Należy zwrócić uwagę, że parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy jest długość przyjętego horyzontu czasowego, co w świetle braku długookresowych danych i niepewności wyników zdrowotnych w długim horyzoncie czasowym świadczy o znacznej niepewności uzyskanych wyników. Wnioskowanie takie potwierdza również wynik uzyskany przy uwzględnieniu zerowych stóp dyskontowych dla efektów zdrowotnych, co świadczy o tym, że istotna część zysku QALY ma miejsce w późnej fazie modelu, więc obarczona jest niepewnością, że względu na brak danych i konieczność ich estymacji na długi horyzont czasowy.

Na podstawie analizy krzywej akceptowalności kosztowej można wnioskować, że przy aktualnym progu efektywności kosztowej (130 002 PLN/QALY) **oceniona technologia nie jest efektywna kosztowo ze 100% prawdopodobieństwem**, zarówno bez RSS jak i z RSS.

##### **Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – porównanie MEPO+SoC vs OMA+SoC**

Przyjmując założenia analizy podstawowej (1,5 podania OMA na cykl, średnia dawka OMA na podanie – 524,48 mg) można stwierdzić, że roczne stosowanie MEPO w miejsce OMA wiąże się, nie uwzględniając RSS, z dodatkowymi kosztami na poziomie [REDACTED] z perspektywy NFZ. Uwzględniając zaproponowany RSS stosowanie MEPO w miejsce OMA wiąże się z oszczędnościami na poziomie [REDACTED] z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są bardzo zbliżone.

Na podstawie analizy wrażliwości można uznać wyniki CMA za stabilne, największy wpływ na wyniki mają założenia związane z dawkowaniem oraz częstotścią podawania komparatora.

#### **Analiza progowa:**

W rozpatrywanym przypadku (dla części populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”) **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Maksymalna cena zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Nucala (mepolizumab), przy której koszt stosowania MEPO nie jest wyższy od kosztu stosowania OMA wynosi z perspektywy NFZ 5 013,60 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) 5 015,32 PLN.

W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”, z powodu braku refundowanego komparatora, **nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Progowa cena zbytu za opakowanie leku Nucala (mepolizumab), przy uwzględnieniu progu opłacalności na poziomie 125 955 PLN/QALY wynosi z perspektywy płatnika publicznego 2022,53 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) 2 019,69 PLN.

Progowa cena zbytu za opakowanie leku Nucala (mepolizumab), przy uwzględnieniu progu opłacalności, aktualnego na dzień przekazania AWA, na poziomie 130 002 PLN/QALY wynosi z perspektywy płatnika publicznego 2 106,06 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) 2 103,22 PLN.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Nucala (mepolizumab), stosowanego w leczeniu chorych na ciężką astmę eozynofilową w ramach proponowanego programu lekowego.”

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy pacjenta.

##### Horyzont czasowy

4-letni (od 1 stycznia 2017 r. do 31 grudnia 2020 r.)

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** – zakłada, że MEPO nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.
- **scenariusz nowy** – zakłada, że MEPO jest finansowany ze środków publicznych w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 45)”

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Aktualnie nie istnieje grupa limitowa obejmująca produkty o takich samych wskazaniach i przeznaczeniach oraz sposobie działania i udowodnionej skuteczności, co stanowi uzasadnienie dla utworzenia odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego preparatu leczniczego. Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

- Oszacowania na podstawie programu lekowego

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na **liczebności populacji chorych obecnie otrzymujących OMA w ramach istniejącego programu lekowego** „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”. W tym celu posłużono się danymi z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej publikowanych na stronie internetowej NFZ. W pierwszej kolejności przeprowadzono ekstrapolację liczby chorych obecnie leczonych OMA na lata 2017-2020, następnie dane z protokołów szeregowano według kolejnych miesięcy trwania programu przyjmując, że sprawozdanie komisji w danym miesiącu przedstawia podsumowanie liczebności chorych za miesiąc poprzedni. Z uwagi na fakt, że w protokołach nie przedstawiono danych za grudzień 2013, liczbę pacjentów dla tego miesiąca obliczono jako średnią danych z listopada 2013 oraz stycznia 2014. Do obliczeń wykorzystano dane na temat liczebności chorych opisywanych w protokołach jako „uczestniczący w programie”

(chorzy ze statusem „w toku” + chorzy ze statusem „zakwalifikowani”). Bazując na liczbie chorych ze statusem „uczestniczący” oraz „w toku” wyznaczono linie trendu (w obu przypadkach logarytmiczne), za pomocą której ustalono liczebności dla kolejnych (przyszłych) miesięcy trwania programu. Przy pomocy ustalonych wzorów regresji logarytmicznych ustalono **prognozowaną liczebność pacjentów w latach 2016-2020**. W następnym etapie populacje aktualnie leczonych chorych OMA **ograniczono wyłącznie do dorosłych chorych**, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego. W tym celu wykorzystano informację z prezentacji prof. Jahnz-Różyk (Jahnz-Różyk 2014) dotyczącej przebiegu realizacji programu leczenia biologicznego w ciężkiej astmie alergicznej w Polsce. Zgodnie z powyższym źródłem, spośród osób leczonych w programie 90,91% było osobami dorosłymi. Następnie oszacowano jaki **odsetek chorych obecnie uczestniczących w programie leczenia OMA również kwalifikuje się do terapii MEPO** – zgodnie z wnioskowanym PL kwalifikowani do leczenia będą chorzy z zawartością eozynofili we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ l w momencie kwalifikacji, lub  $\geq 300$  komórek/ $\mu$ l w ciągu roku poprzedzającego kwalifikację. Ze względu na brak szczegółowych i wiarygodnych danych co do drugiego parametru wnioskodawca przyjął, że eozynofilia będzie definiowana jako zawartość eozynofili we krwi pow. 150 komórek/ $\mu$ l. W materiałach obejmujących charakterystyki pacjentów leczonych OMA w ramach istniejącego PL nie odnaleziono informacji na temat odsetka chorych z eozynofilią, w związku z czym przeszukano badania oceniające chorych leczonych OMA (Hanania 2013, Pavord 2012), chorych z astmą ogółem (Zeiger 2014, Tran 2014, Tran 2016, Price 2015, Hasegawa 2015), a także badania zawierające informacje o odsetek chorych z eozynofilią  $> 150$  komórek/ $\mu$ l w populacji chorych z astmą alergiczną (Tran 2016). Ponieważ (1) nie odnaleziono dokładnych danych dotyczących udziału dorosłych pacjentów z astmą ciężką otrzymujących OMA i z liczbą eozynofili we krwi na poziomie  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ l oraz (2) zauważono, że rozkład pacjentów z poszczególnymi zawartościami eozynofili we krwi w populacjach chorych kwalifikujących się do OMA oraz w populacji chorych z astmą atopową również jest zbliżony, jako najbardziej wiarygodną daną na temat **odsetka chorych z zawartością eozynofili  $> 150$  komórek/ $\mu$ l w populacji chorych z astmą atopową** uznano wartość zidentyfikowaną w badaniu Tran 2016 (78%). Zgodnie z powyższym, populacja chorych kwalifikujących się jednocześnie do OMA oraz MEPO wyniesie w 2017 roku 330 osób, w 2018 roku – 345 osób, w 2019 roku populacja ta będzie liczyć 358 chorych, natomiast w 2020 roku jej liczebność będzie równa 368 osób. W kolejnym korku oszacowano **odsetek chorych kwalifikujących się do terapii MEPO spełniających kryteria kwalifikacji do terapii OMA (44,73%)** na podstawie badania Pavord 2012. W badaniu tym wśród chorych kwalifikujących się do terapii MEPO 50,49% miało astmę alergiczną, a 88,60% chorych miało stężenie IgE powyżej 30 IU/ml; nie odnaleziono jednak danych dotyczących odsetka chorych ze stężeniem IgE w przedziale 30-1500 IU/ml, tak jak w kryteriach istniejącego PL dla OMA (zdaniem wnioskodawcy nie stanowi to istotnego ograniczenia, gdyż dostępne dane wskazują na bardzo mały odsetek chorych z IgE  $> 1500$  IU/ml). W związku z powyższym, odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia MEPO, który również kwalifikowałby się do leczenia OMA, jest równy iloczynowi odsetka chorych z astmą alergiczną (50,49% ) oraz odsetka chorych z IgE powyżej 30 IU/ml (88,60%) wśród pacjentów kwalifikujących się do terapii MEPO. Liczebność populacji docelowej dla MEPO ustalono jako iloraz liczby chorych kwalifikujących się do terapii OMA oraz MEPO (patrz wyżej, podkreślony fragment tekstu) oraz udziału chorych kwalifikujących się do leczenia MEPO (44,73%): w 2017 roku - 738 chorych, w 2018 roku - 771 chorych, w 2019 roku - 800, 2020 roku - 823. Wnioskodawca zaznacza, że odsetek chorych kwalifikujących się do terapii MEPO spełniających kryteria kwalifikacji do terapii OMA jest zbliżony do uzyskanego we wstępnych wynikach badania IDEAL (Suruiki 2016).

Wnioskodawca ze względu na duży poziom zmienności oszacowania w zakresie parametru „odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia MEPO, którzy mogliby również kwalifikować się do leczenia OMA” wyróżnił dodatkowo dwa warianty skrajne. W **wariancie maksymalnym** przyjął wartość 37,91%, na którą składa się iloczyn odsetka chorych z astmą atopową (50,49%, tak jak w analizie podstawowej) oraz odsetka pacjentów z IgE w przedziale 30-700 IU/ml, tj. 75,08% (obie dane z badania Pavord 2012). W wariantcie maksymalnym analizy liczebność populacji docelowej dla MEPO oszacowano na 871 chorych w 2017 roku, 910 w 2018 roku, 944 w 2019 roku oraz 927 w 2020 roku. Natomiast w **wariancie minimalnym** dla testowanego parametru przyjęto wartość 60,25%, czyli iloczyn chorych z astmą atopową z publikacji Tran 2016 (68,00%) oraz odsetka pacjentów z IgE w przedziale powyżej 30 IU/ml, tj. 88,60% (tak samo jak w analizie podstawowej, źródło Pavord 2012). W wariantcie minimalnym analizy liczebność populacji docelowej dla MEPO oszacowano na 547 chorych w 2017 roku, 572 w 2018 roku, 594 w 2019 roku oraz 611 w 2020 roku.

- Oszacowania epidemiologiczne

W celu weryfikacji powyższych oszacowań i ustalenia udziałów MEPO w populacji kwalifikującej się do leczenia tym lekiem w kolejnych latach po jego wprowadzeniu przeprowadzono dodatkowo oszacowania epidemiologiczne, zarówno dla MEPO, jak i OMA. Oszacowanie epidemiologiczne liczby chorych kwalifikujących się do terapii OMA rozpoczęto od określenia **liczebności populacji w wieku 12 lat lub więcej w całej populacji Polski** w latach 2017-2020 na podstawie danych GUS. Następnie wykorzystano dane z badania PMSEAD (Liebhart 2007) do ustalenia **odsetka chorych na astmę w populacji 12 lub więcej lat**. Odsetek ten obliczono jako średni ważony odsetek chorych z astmą w populacjach 12-16 oraz 17 lat i więcej,



zakładając, że wśród chorych w wieku 12-16 lat odsetek pacjentów z astmą wynosi 8,60%, a w populacji pow. 17 r.ż. - 5,40% (co wynika z badania PMSEAD) oraz przyjmując dane na temat liczebności poszczególnych populacji z prognoz GUS na lata 2017-2020. Kolejnym krokiem było ustalenie **odsetka chorych z ciężką astmą wśród chorych na astmę** – wnioskodawca przyjął wartość 2,41% z badania Hoskins 2000. Na podstawie publikacji Long 2005 **oszacowano odsetek chorych z ciężką astmą, których choroba nie podlega kontroli pomimo stosowanego leczenia (5%)**.

W celu oszacowania populacji dla OMA obliczono **odsetek chorych z astmą alergiczną (65,00%) i odsetek chorych z odpowiednim stężeniem IgE (75,00%)** w populacji chorych z ciężką niekontrolowaną astmą z wykorzystaniem danych odpowiednio europejskiego badania ENFU-MOSA (303 chorych w wieku 16-75 lat) i dwóch badań TENOR (Lee 2006) oraz NHANES (Gergen 2009). Dokładny sposób oszacowania odsetka chorych z odpowiednim stężeniem IgE na podstawie badań TENOR i NHANES przedstawiono w rozdz. 1.1.7.2.2. BIA wnioskodawcy. Przyjmując powyższe założenia obliczono, że populacja docelowa dla OMA wyniesie odpowiednio 1103 pacjentów w 2017 i 2102 pacjentów w 2018 roku, 1102 w 2019 roku oraz 1103 w 2020 roku.

W celu oszacowania populacji dla MEPO obliczono **odsetek chorych z astmą eozynofilową w populacji dorosłych chorych z ciężką niekontrolowaną astmą**. W pierwszej kolejności przyjęto **uśrednioną wartość udziału dorosłych w populacji pow. 12 r.ż. (93,43%)** obliczoną na podstawie prognoz GUS dla lat 2017-2020. Następnie, na podstawie wyników badania Zeiger 2014, ustalono w tej populacji **odsetek chorych z liczbą eozynofili we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ l (62,50%)**. Populację docelową dla MEPO określono na 1321 chorych w dwóch pierwszych latach trwania programu (2017-2018), 1320 w roku 2019 oraz 1322 w roku 2020.

### Koszty

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono:

- koszty leku;
- koszty podania leków;
- koszty ryczałtu diagnostycznego;
- koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach PL;
- koszty leczenia zaostrzeń astmy;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

W zakresie kosztów wnioskodawca przyjął następujące założenia (rozdz. 1.1.10. BIA wnioskodawcy):

- **wysokość marży hurtowej** wynosi 5% UCZ (Ustawa 2011);
- **cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych**, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 PLN;
- **koszt jednostkowy MEPO** został wyznaczony w oparciu o cenę zaproponowaną przez wnioskodawcę z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS). W wariantcie bez RSS cena hurtowa brutto opakowania zawierającego 100 mg leku wynosi [redacted], a więc [redacted]/100 = [redacted] za 1 mg. Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym [redacted]. Szczegóły przedstawiono w tabeli 3.
- **dawkowanie MEPO** zgodne z ChPL Nucala i wnioskowanym PL;
- **koszty monitorowania leczenia MEPO** przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w aktualnie istniejącym PL: „Leczenie ciężkiej astmy alergiczej IgE zależnej OMA (ICD-10 J 45.0)”;
- **koszt procedury związanej z kwalifikacją i weryfikacją leczenia chorych** w ramach wnioskowanego PL chorych będzie taki sam jak w istniejącym PL dla chorych z ciężką astmą leczonych OMA;
- **koszt leku Xolair** oszacowano na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku w 2015 roku (NFZ 23/03/2016);
- **zużycie OMA** - rzeczywiste dane dotyczące 252 chorych leczonych OMA w istniejącym PL dla pacjentów z ciężką astmą w Polsce (prezentacja Jahnz-Różyk 2014); w analizie wrażliwości wykorzystano dane dla chorych w Polsce leczonych OMA z następujących źródeł: Jahnz-Różyk 2015a oraz Jahnz-Różyk 2015b;
- **średnia liczba wizyt związanych z podaniem leku Xolair (omalizumab)** wynosi 1,5 wizyty na cykl, w analizie wrażliwości - 1 lub 2 podania na cykl;

- **udziały poszczególnych substancji stosowanych w ramach terapii standardowej określono** na podstawie badania Panek 2016;
- **odsetek pacjentów otrzymujących terapię wziewnymi glikokortykosteroidami (ICS) w dużych dawkach w ramach terapii standardowej:** 100%;
- **redukcja dawki OCS u pacjentów leczonych MEPO** wyniesie 83,04% (badanie SIRIUS), **u pacjentów leczonych OMA redukcja ta** wyniesie 7,72 mg, tj. ok 61% (prezentacja Jahnz-Różyk 2015a);

#### **Komentarz analityka AOTMiT**

Zakładając równorzędność terapii, o czym świadczy technika analityczna wykorzystana dla porównania MEPO z OMA w ramach AE (CMA), należałoby przyjąć te wartości na takim samym poziomie. Parametr testowany w obliczeniach własnych Agencji (patrz rozdz. 6.3.3.)

- dane na temat **kosztów jednostkowych leków** określono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych leków w 2015 roku (NFZ 23/03/2016);
- podczas rutynowej wizyty raz na trzy miesiące (ambulatoryjne świadczenie specjalistyczne w zakresie gruźlicy i chorób płuc) pacjentom przepisywane będą standardowe leki przeciwastmatyczne;
- rozkład poszczególnych typów zaostrzeń astmy określono na podstawie danych niepublikowanych z badania MENSA (GSK 2016);
- hospitalizacja związana z zaostrzeniem astmy będzie rozliczana poprzez grupę „D10 – Dychawica oskrzelowa”;
- koszt leczenia zaostrzenia astmy na SOR na podstawie danych z publikacji Plisko 2003;
- chory, u którego wystąpiło zaostrzenie astmy wymagające zwiększenia dawki OCS otrzyma maksymalną rekomendowaną dawkę prednizonu (50 mg/dobę przez 7 kolejnych dni) przepisaną w czasie 1 dodatkowej wizyty ambulatoryjnej;
- częstość kliniczne istotnych zaostrzeń astmy zaczerpnięto z danych niepublikowanych z badania MENSA (GSK 2016);
- częstość zaostrzeń w przypadku pacjentów leczonych OMA będzie taki sam jak w grupie pacjentów otrzymujących MEPO;
- koszty zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych i OCS uznano za nieróżniące.

Szczegółowe wartości poszczególnych parametrów przedstawiono w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu” w tabeli 39.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawione są wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach bez RSS oraz z RSS.

### **Wariant podstawowy**

**Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	2017	2018	2019	2020
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	738*	771*	800*	823*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	738*	771*	800*	823*

\*średnia miesięczna liczba leczonych pacjentów

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020
<b>Scenariusz istniejący</b>								
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe								
Koszty sumaryczne								
<b>Scenariusz nowy</b>								
Koszty wnioskowanego leku								
Koszty pozostałe								
Koszty sumaryczne								
<b>Koszty inkrementalne</b>								
Koszty wnioskowanego leku								
Koszty pozostałe								
Koszty sumaryczne	9 629 149	19 515 357	23 787 046	26 255 133				

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 9,6 mln PLN, 19,5 mln PLN, 23,8 mln PLN i 26,3 mln PLN kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku funkcjonowania wnioskowanego PL. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. ■■■ mln PLN, ■■■ mln PLN, ■■■ mln PLN, ■■■ mln PLN w kolejnych latach finansowania wnioskowanego PL (2017-2020 r.)

W przypadku objęcia produktu leczniczego Nucala refundacją w ramach uzgodnionego PL, oszczędności z perspektywy pacjenta wyniosą 10,98 tys. PLN, 22,24 tys. PLN, 27,10 tys. PLN i 29,91 tys. PLN odpowiednio w 4 kolejnych latach działania wnioskowanego PL, tj. w latach 2017-2020 r. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka nie wpływa na poziom wydatków z perspektywy pacjenta.

### Warianty skrajne

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji, warianty skrajne

Populacja	2017	2018	2019	2020
<b>Wariant minimalny</b>				
Populacja docelowa	547*	572*	594*	611*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	547*	572*	594*	611*
<b>Wariant maksymalny</b>				
Populacja docelowa	871*	910*	944*	927*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	871*	910*	944*	927*

\*średnia miesięczna liczba leczonych pacjentów

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, warianty skrajne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020
<b>Wariant minimalny – koszty inkrementalne</b>								
Koszty wnioskowanego leku								
Koszty sumaryczne	5 167 607	10 402 421	12 680 655	14 009 625				
<b>Wariant maksymalny – koszty inkrementalne</b>								
Koszty wnioskowanego leku								
Koszty sumaryczne	12 761 721	25 875 428	31 571 013	34 798 512				

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Nucala w ramach wnioskowanego PL spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantcie minimalnym 5,0 mln PLN, 10,4 mln PLN, 12,7 mln PLN oraz 14,0 mln PLN w kolejnych latach refundacji (2017-2020 r.). Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. ■■■ mln PLN (2017 r.), ■■■ mln PLN (2018 r.), ■■■ mln PLN (2019 r.), ■■■ mln PLN (2020 r.);
- w wariantcie maksymalnym 12,8 mln PLN, 25,9 mln PLN, 31,6 mln PLN, 34,8 mln PLN w kolejnych latach finansowania (2017-2020 r.). Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. ■■■ mln PLN, ■■■ mln PLN, ■■■ mln PLN oraz ■■■ mln PLN w odpowiednio pierwszym, drugim, trzecim oraz czwartym roku refundacji;

W przypadku objęcia produktu leczniczego Nucala refundacją w ramach uzgodnionego PL, oszczędności z perspektywy pacjenta w wariantcie minimalnym wyniosą ok 5,9 tys. PLN, 11,9 tys. PLN, 14,5 tys. PLN i 16,0 tys. PLN, a w wariantcie maksymalnym ok 14,5 tys. PLN, 29,4 tys. PLN, 36,0 tys. PLN, 39,6 tys. PLN odpowiednio w 4 kolejnych latach działania wnioskowanego PL, tj. w latach 2017-2020 r. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka nie wpływa na poziom wydatków z perspektywy pacjenta.

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

Tabela 48. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Opis, na jakiej podstawie oszacowano liczebność populacji docelowej, jest wystarczający.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z założeniami dotyczącymi zmian w analizowanym rynku leków. Populacja pacjentów leczonych OMA w ramach aktualnie istniejącego PL w znacznej mierze pokrywa się z populacją wnioskowanego PL. Wydaje się, że istotne znaczenie dla przyszłych udziałów w rynku będą miały działania marketingowe producentów OMA i MEPO. Parametr ten jest jednak testowany w ramach analizy wrażliwości.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	Dane NFZ dot. liczby pacjentów z wnioskowanym wskazaniem (kod ICD10: J 82) są zbliżone do szacunków wnioskodawcy. Brak możliwości oceny spójności aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku z danymi udostępnionymi przez NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskowane warunki objęcia refundacją dla produktu leczniczego Nucala przedstawiono w rozdz. 1.1.3. BIA wnioskodawcy. Lek będzie dostępny bezpłatnie w ramach PL.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie znajduje się w rozdz. 1.1.3. BIA wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analizę wrażliwości przedstawiono dla następujących zmiennych: zużycie OMA na cykl, liczba podań OMA na cykl, udział chorych kwalifikujących się do MEPO i OMA, którzy otrzymają MEPO, rodzaj stosowanego leczenia standardowego.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych dot. populacji docelowej i kosztów wnioskodawca testuje w ramach analizy wrażliwości i analizy wariantów skrajnych. Poniżej przedstawiono niepewności zidentyfikowane przez analityków AOTMiT, do których nie odniesiono się w BIA wnioskodawcy.

Niepewność wyników niniejszej analizy może być związana z różnicami w zapisach kryteriów kwalifikacji między istniejącym PL dla OMA i wnioskowanym PL dla MEPO. Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na liczebności populacji chorych obecnie otrzymujących OMA w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”. Następnie, dysponując oszacowaną liczebnością populacji kwalifikującej się do leczenia OMA, wnioskodawca ustalił jaki odsetek pacjentów leczonych OMA może spełniać kryteria wnioskowanego PL. W tym celu, określono odsetek pacjentów dorosłych leczonych OMA oraz odsetek chorych z zawartością eozynofili > 150 komórek/ $\mu$ l w populacji chorych z astmą atopową. Wnioskodawca szacując populację chorych kwalifikujących się jednocześnie do OMA oraz MEPO odniósł się jedynie do dwóch istotnych kryteriów: wieku i poziomu eozynofilii we krwi. Natomiast, pacjenci leczeni OMA w istniejącym PL, w odróżnieniu od pacjentów stanowiących populację docelową wnioskowanego PL, nie muszą spełniać łącznie kryteriów związanych z liczbą zaostrzeń astmy, natężoną objętością wydechową pierwszo-sekundową FEV1, brakiem kontroli astmy w kwestionariuszu ACQ oraz średnią punktów w teście kontroli jakości życia AQLQ. W związku z powyższym odsetek pacjentów kwalifikujących się jednocześnie do leczenia OMA oraz MEPO może być niższy niż oszacowany. Przyjęte przez wnioskodawcę podejście prawdopodobnie ma charakter konserwatywny, a bardziej precyzyjne uchwycenie różnic między kryteriami włączeniach obu PL w modelu BIA wymagałoby dodatkowych danych na temat charakterystyk wejściowych pacjentów leczonych OMA w istniejącym PL.

Kolejna niepewność może dotyczyć oszacowania odsetka pacjentów leczonych OMA, u których poziom eozynofili w krwi wynosi  $> 150$  komórek/ $\mu\text{l}$ . W analizie zwrócono uwagę na brak danych w tym zakresie – w istniejącym PL dla pacjentów leczonych OMA nie raportowano informacji na temat tego parametru, co potwierdza w nadesłanej do AOTMiT opinii prof. Karina Jahnz-Różyk (KK i Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej). W związku z powyższym wnioskodawca przeprowadził przegląd piśmiennictwa i jako najbardziej wiarygodne źródło danych wybrał publikację Tran 2016, zgodnie z którą odsetek chorych z zawartością eozynofili  $> 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  w populacji chorych z astmą atopową wynosił 78% w przypadku dorosłych oraz 89% w przypadku dzieci. Mimo, że odsetek 78% był najwyższą wartością spośród odnalezionych w dostępnej literaturze, to w rzeczywistości odsetek ten może mieć jeszcze wyższą wartość. Należy zwrócić uwagę, że populacja tego badania dość istotnie odbiega od populacji określonej kryteriami kwalifikacji PL dla OMA, gdyż uwzględnia różne stopnie ciężkości tej choroby, w tym postać łagodną. Z charakterystyki pacjentów w badaniu Tran 2016 wynika, że znaczny odsetek pacjentów nie miał żadnych ataków astmy w ostatnim roku (40%). Można zatem przypuszczać, że odsetek pacjentów z poziomem eozynofili w krwi pow. 150 komórek/ $\mu\text{l}$  leczonych OMA w istniejącym PL jest wyższy niż przyjęte 78%. Wskazują na to również opinie eksperckie otrzymane przez AOTMiT, które szacują ten odsetek w zakresie 80-90%.

Średnie zużycie OMA oszacowano dla populacji w wieku pow. 12 r.ż., w rzeczywistości zużycie tego leku w przypadku wnioskowanej populacji (pow. 18 r.ż.) będzie większe (dawkowanie OMA jest zależne od masy pacjenta). Ze względu na relatywnie niewielką grupę pacjentów w wieku 12-18 lat leczonych OMA parametr ten charakteryzuje się niskim stopniem wrażliwości, co potwierdza przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza wrażliwości w zakresie średniej dawki OMA.

Wątpliwości mogą budzić zmienne dotyczące zmniejszenia dawki OCS podczas terapii OMA i MEPO. O ile dane dotyczące zmniejszenia stosowania OCS podczas terapii OMA oparte są o informacje pochodzące z prezentacji prof. Jahnz-Różyk, to w przypadku danych na temat redukcji OCS u pacjentów leczonych MEPO pozyskano je z badania SIRIUS, którego obserwacje mogą nie przekładać się na warunki polskiej praktyki klinicznej. Chociaż kryteria włączenia badania SIRIUS i omawianych programów są zbliżone, to różnice mogą być związane z rozbieżnościami w zakresie stosowanego leczenia standardowego. Wnioskodawca w analizie powołuje się na pracę Panek 2016, w której autorzy zwracają uwagę, że chorzy z ciężką astmą w Polsce nie otrzymują odpowiedniej terapii zgodnej z wytycznymi ATS (ang. *American Thoracic Society*). Z oszacowań wnioskodawcy wynika, że koszt stosowania OCS z OMA jest ok dwa razy droższy niż z MEPO, co zawiąza koszty komparatora i inkrementalnie obniża koszt wnioskowanej interwencji. Nie można wykluczyć, że różnica w poziomie redukcji OCS między MEPO i OMA wynika bardziej z odmiennych warunków w jakich były przeprowadzone badania, niż z efektów leczenia biologicznego. Brak jest jednak badań, które bezpośrednio porównywałyby wpływ OMA i MEPO na omawiany parametr. Należy również podkreślić, że technika analityczna wykorzystana dla porównania MEPO z OMA w ramach AE (CMA) świadczy o przyjęciu założenia o równorzędności terapii, stąd też zasadne wydaje się przyjęcie założenia o redukcji OCS w równym stopniu u pacjentów stosujących OMA i MEPO.

Autorzy BIA przyjęli założenie, że każdy chory z zaostrzeniem astmy wymagającym podania zwiększonej dawki doustnych glikokortykosteroidów odbywa wizytę ambulatoryjną celem kontroli zaostrzenia oraz przypisania leku. Nie można wykluczyć, że po zastosowaniu doustnych glikokortykosteroidów i ustąpieniu objawów zaostrzenia pacjent nie zgłosi się do ambulatorium. Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że liczba zaostrzeń występuje częściej po stronie opieki standardowej bez leczenia biologicznego, oszacowane koszty komparatora mogą być zawyżone i tym samym inkrementalnie obniża koszt związany z refundacją wnioskowanej interwencji.

Wyniki BIA wnioskodawcy w zakresie oszacowań populacji docelowej są zbieżne z danymi NFZ. Porównanie danych NFZ i wyników BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49. Zestawienie danych dotyczących populacji pochodzących z modelu BIA wnioskodawcy i danych NFZ**

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD – 10 J82 (główne lub współistniejące) - NFZ	Model BIA wnioskodawcy		
		Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
2012	946	-	-	-
2013	863	-	-	-
2014	857	-	-	-
2015	855	-	-	-

<b>2017</b>	-	547	738	871
<b>2018</b>	-	572	771	910
<b>2019</b>	-	594	800	944
<b>2020</b>	-	611	823	927
<b>średnia</b>	<b>880</b>	<b>581</b>	<b>783</b>	<b>913</b>

Warto zwrócić uwagę, iż zgodnie z szacunkami wnioskodawcy populacja docelowa ma tendencję wzrostową natomiast dane NFZ wskazują na stabilizację liczebności pacjentów z wnioskowanym rozpoznaniem w latach 2013-2015. Z uwagi na powyższe, podejście wnioskodawcy należy uznać za konserwatywne, a tendencja wzrostowa może być związana z rosnącą liczbą pacjentów włączanych do PL. Zakładając stałą liczbę pacjentów z rozpoznaniem J 82 (lub minimalną tendencję spadkową) w kolejnych latach, jak wskazują dane NFZ, można założyć, że w 2017 leczonych będzie ok 87% wszystkich pacjentów z rozpoznaniem J 82, a w roku 2020 – ok 96%. Podsumowując, oszacowania wnioskodawcy są zbliżone do maksymalnej liczby pacjentów w Polsce z wnioskowanym rozpoznaniem J 82 raportowanych przez NFZ.

Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych wynika, że liczebność pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego jest stabilna, zgodnie z danymi NFZ, przy czym wyższe wartości uzyskano w modelu BIA. Trudno jest jednoznacznie wyjaśnić rozbieżności między danymi NFZ a oszacowaniami wnioskodawcy, można jednak przypuszczać, że część pacjentów kwalifikowana jest jedynie do kodu ICD-10 J 45 (astma alergiczna) pomimo, że spełnia również kryteria astmy eozynofilowej.

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnienia kryteria ustawowe określone w art. 14 ustawy o refundacji. Przyjęto, że utworzona zostanie nowa grupa limitowa, zgodnie z przepisami art. 15 ustawy o refundacji.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 6.2 „Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości poprzez przetestowanie wpływu na wyniki zmian niektórych z niepewnych parametrów modelu. Wnioskodawca przyjął następujące warianty:

- minimalna dawka OMA (495,76 mg, Jahnz-Różyk 2015b);
- maksymalna dawka OMA (567,39 mg, Jahnz-Różyk 2015a);
- 1 podanie OMA na cykl;
- 2 podania OMA na cykl;
- udziały chorych kwalifikujących się do MEPO i OMA, którzy otrzymają MEPO w 4 roku wynoszą 100%, dla pozostałych lat przeliczono proporcjonalnie;
- udziały chorych kwalifikujących się do MEPO i OMA, którzy otrzymają MEPO w 4 roku wynoszą 50%, dla pozostałych lat przeliczono proporcjonalnie;
- źródło informacji o terapii SoC z badania MENSA.

Najwyższe wydatki inkrementalne płatnika publicznego w poszczególnych latach funkcjonowania PL odnotowano dla założenia o udziale chorych kwalifikujących się do MEPO i OMA, którzy otrzymają MEPO w 4 roku wynoszącym 100% (dla pozostałych lat przeliczono proporcjonalnie): 9,6 mln PLN (2017 r.), 19,5 mln PLN (2018 r.), 23,8 mln PLN (2019 r.) i 26,3 mln PLN (2020 r.); w wariantach z RSS wartości te wynoszą odpowiednio [ ] mln PLN, [ ] mln PLN, [ ] mln PLN i [ ] mln PLN. Różnice w wydatkach inkrementalnych między analizą wrażliwości a analizą podstawową w poszczególnych latach refundacji nie przekraczają 0,3%.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowych obliczeń własne uwzględniając następujące warianty:

1. Odsetek pacjentów leczonych OMA, u których poziom eozynofilii we krwi wynosi  $> 150$  komórek/ $\mu$ l, ustalono na 90% - najwyższa wartość szacowana w opiniach eksperckich nadesłanych do AOTMiT. W modelu BIA wnioskodawcy przyjęto wartość 78% na podstawie badania Tran 2016, którego populacja dość istotnie odbiega od populacji określonej kryteriami kwalifikacji PL dla OMA, gdyż uwzględnia różne stopnie ciężkości tej choroby, w tym postać łagodną.
2. Stopień redukcji OCS jest taki sam u pacjentów stosujących OMA i MEPO. Jako wartość wejściową przyjęto dane z publikacji Jahnz-Różyk 2015a, tj. redukcja dawki OCS wynosi 7,72 mg/dzień. W analizie BIA wnioskodawcy przyjęto wartość redukcji dawki o 83% z badania SIRIUS, którego obserwacje mogą nie przekładać się na warunki polskiej praktyki klinicznej. Należy podkreślić, że technika analityczna wykorzystana dla porównania MEPO z OMA w ramach AE (CMA) świadczy o przyjęciu założenia równorzędności terapii, stąd też zasadne wydaje się przyjęcie założenia o redukcji OCS w równym stopniu u pacjentów stosujących OMA i MEPO.
3. Koszt zwiększenia dawki OCS w przypadku wystąpienia zaostrzenia zredukowano o koszt wizyty ambulatoryjnej (założenie silnie konserwatywne w celu oceny wrażliwości badanego parametru; prawdopodobieństwo, że żaden pacjent nie odbędzie wizyty ambulatoryjnej jest mało realne). W BIA wnioskodawcy założono, że każdy chory z zaostrzeniem astmy wymagającym podania zwiększonej dawki doustnych glikokortykosteroidów odbywa wizytę ambulatoryjną celem kontroli zaostrzenia oraz przypisania leku, co zdaniem analityków AOTMiT jest wariantem mało prawdopodobnym.

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, że w pierwszym testowanym wariantcie (90-procentowy odsetek pacjentów leczonych OMA, u których poziom eozynofilii we krwi wynosi  $> 150$  komórek/ $\mu$ l) z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują, przy nieuwzględnieniu/uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.: 11,1/■ mln PLN w pierwszym roku refundacji, 22,6/■ mln PLN w drugim roku, 27,5/■ mln PLN w trzecim roku i 30,3/■ mln PLN w czwartym roku funkcjonowania wnioskowanego PL. Różnica w stosunku do wariantu podstawowego BIA wnioskodawcy w kolejnych latach wynosi odpowiednio 1,5/■ mln PLN, 3,1/■ mln PLN, 3,7/■ mln PLN i 4,0/■ mln PLN. Wyniki analizy BIA charakteryzują się niewielką wrażliwością na zmiany w dwóch pozostałych wariantach; wzrost wydatków płatnika publicznego względem analizy podstawowej nie przekroczył 0,04%.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji Produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) w leczeniu chorych na ciężką astmę eozynofilową w ramach proponowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy pacjenta, w 4-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2017 r. do 31 grudnia 2020 r.). Rozważano następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakłada, że MEPO nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
- scenariusz nowy – zakłada, że MEPO jest finansowany ze środków publicznych w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 45)”.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty ryczałtu diagnostycznego, koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej astmy w ramach programu lekowego, koszty leczenia zaostrzeń astmy, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Aktualnie nie istnieje grupa limitowa obejmująca produkty o takich samych wskazaniach i przeznaczeniach oraz sposobie działania i udowodnionej skuteczności, co stanowi uzasadnienie dla utworzenia odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego preparatu leczniczego. Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości.

Niepewność wyników niniejszej analizy związana jest z niepewnością danych wejściowych do modelu oraz różnicami w zapisach między istniejącym PL dla OMA, na podstawie którego szacowano populację docelową, a wnioskowanym PL dla MEPO.



Pacjenci leczeni OMA w istniejącym PL, w odróżnieniu od pacjentów stanowiących populację docelową wnioskowanego PL, nie muszą spełniać łącznie kryteriów związanych z liczbą zaostrzeń astmy, natężoną objętością wydechu pierwszo-sekundową FEV<sub>1</sub>, brakiem kontroli astmy w kwestionariuszu ACQ oraz średnią punktów w teście kontroli jakości życia AQLQ. Przyjęte przez wnioskodawcę podejście prawdopodobnie ma jednak charakter konserwatywny, a bardziej precyzyjne uchwycenie różnic między kryteriami włączeniach obu PL w modelu BIA wymagałoby dodatkowych danych na temat charakterystyk wejściowych pacjentów leczonych OMA w istniejącym PL.

W zakresie danych wejściowych do modelu główna niepewność związana jest z szacowaniem wielkości populacji docelowej, a w szczególności oszacowania odsetka pacjentów leczonych OMA, u których poziom eozynofilii we krwi wynosi > 150 komórek/ $\mu$ l. W modelu BIA wnioskodawcy przyjęto wartość 78% na podstawie badania Tran 2016, którego populacja dość istotnie odbiega od populacji określonej kryteriami kwalifikacji PL dla OMA, gdyż uwzględnia różne stopnie ciężkości tej choroby, w tym postać łagodną. Opinie eksperckie otrzymane przez AOTMiT sugerują, iż odsetek ten wynosi 80-90%. Jak wykazały obliczenia własne Agencji, zwiększenie tego odsetka może spowodować wzrost wydatków płatnika publicznego w poszczególnych latach refundacji względem analizy podstawowej nawet o [redacted] mln PLN w wariantcie z RSS, co stanowi ok 15% wydatków inkrementalnych szacowanych w wariantcie podstawowym. Pozostałe zidentyfikowane niepewności w zakresie danych wejściowych do modelu miały marginalny wpływ na wyniki analizy BIA.

Zgodnie z szacunkami wnioskodawcy populacja docelowa ma tendencję wzrostową natomiast dane NFZ wskazują na stabilizację liczebności pacjentów z wnioskowanym rozpoznaniem w latach 2013-2015. Z uwagi na powyższe, podejście wnioskodawcy należy uznać za konserwatywne, a tendencja wzrostowa może być związana z rosnącą liczbą pacjentów włączanych do PL. Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych wynika, że liczebność pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego jest stabilna, zgodne z danymi NFZ, przy czym wyższe wartości uzyskano w modelu BIA.

#### **Wyniki:**

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 9,6 mln PLN, 19,5 mln PLN, 23,8 mln PLN i 26,3 mln PLN kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku funkcjonowania wnioskowanego PL. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN w kolejnych latach finansowania wnioskowanego PL (2017-2020 r.). Natomiast w ramach scenariuszy skrajnych wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Nucala w ramach wnioskowanego PL spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantcie minimalnym 5,0 mln PLN, 10,4 mln PLN, 12,7 mln PLN oraz 14,0 mln PLN w kolejnych latach refundacji (2017-2020 r.). Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN (2017 r.), [redacted] mln PLN (2018 r.), [redacted] mln PLN (2019 r.), [redacted] mln PLN (2020 r.);
- w wariantcie maksymalnym 12,8 mln PLN, 25,9 mln PLN, 31,6 mln PLN, 34,8 mln PLN w kolejnych latach finansowania (2017-2020 r.). Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN oraz [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym, drugim, trzecim oraz czwartym roku refundacji.

W przypadku objęcia produktu leczniczego Nucala refundacją w ramach uzgodnionego PL, oszczędności z perspektywy pacjenta wyniosą 10,98 tys. PLN, 22,24 tys. PLN, 27,10 tys. PLN i 29,91 tys. PLN odpowiednio w 4 kolejnych latach działania wnioskowanego PL, tj. w latach 2017-2020 r. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka nie wpływa na poziom wydatków z perspektywy pacjenta.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją MEPO w ramach proponowanego programu lekowego. Przedstawione przez wnioskodawcę rozwiązania w perspektywie 4 kolejnych lat (analogicznie do BIA) począwszy od 2017 roku przyniosą oszczędności pokrywające szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją MEPO.

Rozwiązaniem wykorzystanym przez wnioskodawcę w celu uwolnienia środków jest wprowadzenie odpowiedników dla leku Enbrel. Podstawą wyboru substancji jest wygaśnięcie praw ochrony patentowej proponowanych substancji w Europie w 2014 r. oraz wydana w listopadzie 2015 r. przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi przy Europejskiej Agencji Leków pozytywna opinia w sprawie zezwolenia na dopuszczenia do obrotu pierwszego leku biopodobnego zawierającego etanercept (produkt leczniczy Benepali). Zdaniem wnioskodawcy, z uwagi na powyższe realne jest założenie o wprowadzeniu do refundacji nowych preparatów etanerceptu od początku 2017 roku.

Etanercept jest wydawany bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego. W analizie przyjęto założenie że wprowadzone leki generyczne będą miały cenę niższą o 25% od obecnych preparatów (zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). Po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych).

W analizie wykorzystano dane NFZ (NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016) na temat łącznej liczby zrefundowanych mg substancji czynnej etanercept oraz całkowity koszt płatnika w 2015 r. w celu oszacowania wysokości limitu finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej (scenariusz istniejący). Analogicznie oszacowano limit finansowania przy założeniu pojawienie się leków generycznych (scenariusz nowy). Prognozę rocznej wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu dokonano poprzez obliczenie różnicy łącznych wydatków płatnika publicznego otrzymanych w scenariuszu istniejącym i nowym.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały dla scenariusza maksymalnego z uwzględnieniem RSS wydatki inkrementalne wynoszące: ■■■ mln PLN, ■■■ mln PLN, ■■■ mln PLN oraz ■■■ mln PLN w odpowiednio pierwszym, drugim, trzecim oraz czwartym roku refundacji.

Według obliczeń autorów AR szacowana kwota uwolnionych środków przy założeniu że wprowadzone leki generyczne (dla leku Enbrel) będą miały cenę niższą o 25% od preparatów oryginalnych wyniesie 22,5 mln PLN rocznie, co w ciągu dwóch lat da kwotę 45,1 mln PLN, w trzech 67,6 mln PLN, a w czterech 90,1 mln PLN. Oszacowana kwota przekracza szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją terapii MEPO w ciężkiej astmie eozynofilowej w horyzoncie czasowym BIA. Roczne koszty refundacji obecnych preparatów, odpowiedników oraz oszczędności zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 50. Roczne koszty związane z refundacją leku Enbrel w 2015 r, refundacją odpowiedników oraz roczne oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników**

	Refundacja obecnych preparatów [PLN]	Refundacja odpowiedników [PLN]	Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników [PLN]
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	75 721 624	56 791 218	18 930 406
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	7 068 035	5 301 026	1 767 009
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	5 266 353	3 949 765	1 316 588

---

Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	2 085 186	1 563 890	<b>521 296</b>
<b>Łącznie</b>	<b>90 141 197</b>	<b>67 605 898</b>	<b>22 535 299</b>

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją MEPO w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach wnioskowanego PL.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Na podstawie wyników publikacji MENSA można wnioskować, że korzyść kliniczna ze stosowania OMA w zakresie redukcji zaostrzeń astmy jest wyższa dla pacjentów z poziomem eozynofilii ( $\geq 500$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) niż w przypadku populacji ogólnej ( $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$ ). Brak jest również danych na temat skuteczności terapii w przypadku chorych z poziomem eozynofilii w zakresie 150-500 komórek/ $\mu\text{l}$ . W świetle powyższych informacji można rozważyć zawężenie populacji docelowej wnioskowanego programu lekowego względem poziomu eozynofilii do grupy pacjentów osiągających największą korzyść z leczenia.
- Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z definicją kod ICD-10 J82 nie obejmuje:
  - stanów wtórnych do aspergilozy (B44.-);
  - stanów wtórnych do stosowanych leków (J70.2-J70.4);
  - stanów wtórnych do określonych infestacji pasożytniczych (B50-B83);
  - stanów wtórnych do układowych chorób tkanki łącznej (M30-M36).
- Wnioskowany program lekowy odnosi się w szczególności jedynie do wykluczenia pacjentów z zakażeniami pasożytniczymi. Należy rozważyć dodanie zapisu wykluczającego pacjentów ze stanami wtórnymi do aspergilozy, układowych chorób tkanki łącznej oraz stosowania leków (ostre polekowe zaburzenia dotyczące tkanki śródmiąższowej płuc, przewlekłe polekowe zaburzenia dotyczące tkanki śródmiąższowej płuc, polekowe zaburzenia dotyczące tkanki śródmiąższowej płuc, nieokreślone). W związku z powyższym należy rozważyć dodanie stosowanych badań podczas diagnostyki służącej kwalifikacji (w przypadku aspergilozy diagnostyka opiera się m. in. na: analizie historii astmy, badaniu płwociny, wysokorozdzielczym CT klatki piersiowej, testach skórnych na antygen *Aspergillus* oraz badaniu poziomu IgE).
- W kryteriach kwalifikacji widnieje zapis wykluczający pacjentów z zakażeniami pasożytniczymi stwierdzonymi na podstawie badania kału, jednak w części „BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU” brak jest wyszczególnionych badań mających na celu wykluczenie takich zakażeń. Należy również podkreślić, że badanie wyłącznie kału nie jest wystarczające do wykrycia, niektórych zakażeń pasożytniczych (m. in. toksokarozy).
- Zgodnie z kryteriami wykluczenia z badań pierwotnych należy rozważyć dodanie kryterium wykluczenia dla pacjentów z innymi istotnymi klinicznie chorobami płuc.
- Należy rozważyć uzupełnienie badań diagnostycznych wnioskowanego PL o testy, które umożliwią dokładniejszą diagnostykę fenotypu astmy eozynofilowej wśród pacjentów z ciężką astmą, np. pomiar eozynofilii w płwocinie czy pomiar wydychanego tlenu azotu (FENO). Według dostępnej literatury astma eozynofilowa charakteryzuje się podwyższonym poziomem eozynofili w biopsji oskrzelowej lub płwocinie pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek wziewnych kortykosteroidów - charakterystyka wnioskowanego rozpoznania nie uwzględnia podwyższonego poziomu eozynofilii we krwi obwodowej.

### **Komentarz analityków AOTMiT**

Badanie liczby eozynofilii we krwi obwodowej jest łatwe do uzyskania i powszechnie dostępne, ale nie jest wystarczająco czułe i swoiste (Walford 2014). Wykazano, że w przypadku astmy korelacja między poziomem eozynofilii we krwi obwodowej a poziomem eozynofili w płwocinie może być niemiarodajna; poziom eozynofilii we krwi pow. 300  $\mu\text{l}$  stanowi tylko 50% pozytywnego czynnika predykcyjnego w identyfikacji fenotypu astmy eozynofilowej ustalonego na podstawie poziomu eozynofilii w płwocinie wynoszącego 2% (Hastie 2013). Autorzy badania Walford 2014 sugerują, że eozynofilia związana z krwią obwodową może być markerem stopnia ciężkości astmy, ale nie koreluje jednoznacznie z poziomem eozynofilii w płwocinie. Wytyczne ATS 2011 silnie rekomendują stosowanie testu FENO w diagnostyce eozynofilowego zapalenia górnych dróg oddechowych.

- Warto również zwrócić uwagę na możliwość kwalifikowania poszczególnych pacjentów zarówno do kodu ICD-10 J45 oraz ICD-10 J82.

**Uwagi ekspertów klinicznych:****• Dr n. med. Marcin Kurowski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii:**

„Kryteria włączenia, wyłączenia, zasady monitorowania skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia w ramach wnioskowanego programu wydają się logicznie uzasadnione. Pewne zastrzeżenia może budzić ściśle określenie ważności testów ACQ i AQLA podczas kwalifikacji. W mojej ocenie u pacjenta z ciężką eozynofilową astmą nie można oczekiwać istotnych fluktuacji wartości wymienionych testów na przestrzeni jednego tygodnia. Wyjściowe ACQ i AQLQ mają służyć jako wartość odniesienia w późniejszej ocenie skuteczności terapii – niemniej jednak okres ważności testów, aczkolwiek konieczny, mógłby być traktowany mniej rygorystycznie (dla porównania ważność AQLQ w programie lekowym z omalizumabem wynosi 2 tygodnie).:

**• Dr n. med. Jerzy Marczak – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc:**

„Założenia programu lekowego oparte są na doświadczeniach wynikających z programu terapii omalizumabem. Kryteria włączenia oraz badania przy kwalifikacji są jednoznaczne. Wątpliwości może budzić podpunkt 1.6 - wykluczenie innych zespołów hypereozynofilli. Pojęcie to obejmuje szeroki zakres jednostek chorobowych, których obraz kliniczny może być zmienny w czasie, może też nakładać się na obraz astmy oskrzelowej.

Niejasny jest punkt dotyczący odstępu 6 miesięcy od innej terapii biologicznej. Ta wartość liczbowa nie ma żadnego uzasadnienia w badaniach naukowych czy obserwacjach klinicznych. Wiadomym jest, że w praktyce od odstawienia omalizumabu u większości pacjentów objawy kliniczne astmy nasilają się lub powracają do poziomu wyjściowego w ciągu 1-3 miesięcy obserwacji (1).

Wątpliwości może budzić zalecony okres oceny skuteczności leczenia (po 24 tygodniach). W programie terapii omalizumabem zaleca się pierwszą wizytę monitorującą po 16 tygodniach. Można się domyślić, że liczba ta wynika z najkrótszego okresu obserwacji w opublikowanych badaniach klinicznych. Nie znaczy to, że jest to minimalny okres do osiągnięcia skuteczności klinicznej. W większości cytowanych powyżej (punkt 10) prac obserwowano istotną poprawę kontroli i spadek liczby zaostrzeń w ciągu pierwszych 4 miesięcy terapii. Dokładna analiza przeprowadzona przez producenta leku baz danych wielu opublikowanych badań klinicznych może bez problemu odpowiedzieć na pytanie w którym punkcie czasowym powinno oceniać się skuteczność terapii mepolizumabem.

Moim zdaniem błędnym zapisem programu jest wymóg wykonania pomiaru PEF u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego. Zapis ten jest nielogiczny, niezgodny z wiedzą medyczną i może stanowić zagrożenie dla zdrowia pacjentów. Warto zwrócić uwagę, że zarówno standardowe badanie spirometryczne jak i pomiar PEF wykonywane są poprzez manewr natężonego wydechu (manewr Tiffneau), a pomiary te różnią się tylko czasem trwania wydechu. Przeciwwskazania do wykonania spirometrii wynikają z potencjalnego zagrożenia wynikającego z użycia tłoczni brzusznej i wzrostu ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej, czaszki i jamy brzusznej. Te same zastrzeżenia mogą dotyczyć pomiaru PEF. W przypadku przeciwwskazań do wykonania spirometrii należy odstąpić od wykonania badania zgodnie z powszechnie akceptowanymi standardami (2). W tych przypadkach pomiar PEF nie stanowi alternatywy do badania spirometrycznego. Badanie spirometryczne i/lub pomiar PEF można wykonać po upływie określonego czasu, zależnego od typu przeciwwskazania.

Błędnym zapisem programu jest wymóg wykonania pełnego kwestionariusza jakości życia AQLQ na każdej wizycie w programie. Jest to istotne i niepotrzebne obciążenie ośrodków prowadzących terapię w programie i pacjentów. Całkowicie wystarczający jest kwestionariusz miniAQLQ (vide program lekowy omalizumab).

Obecne zapisy programu (punkt 3, podpunkt 1 do 5, kryteria wyłączenia) ze względu na sposób sformułowania zapisu wymagają w celu kontynuacji leczenia (w praktyce jest to kryterium uzyskania poprawy klinicznej) niespełnienia wszystkich (!) opisanych w punkcie 3 kryteriów łącznie. Warto zauważyć, że rozsądniejszy wydaje się zapis podobny jak w programie z omalizumabem – gdzie należy wykazać poprawę w zakresie 2 z 3 kryteriów (ACQ, mAQLQ i zużycia GKS systemowych).”

**• Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk – Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii:**

Ekspert przesłał uwagi do projektu programu lekowego, które zostały uwzględnione w ostatecznej wersji programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) we wskazaniu leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej w populacji dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Australia – <http://www.health.gov.au>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.11.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Nucala, mepolizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla NUCALA

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>CADTH 2016</b>	Dorośli pacjenci z ciężką astmą eozynofilową	<u>Zalecenie:</u> Panel ekspertów (CDEC) rekomenduje stosowanie mepolizumabu jako terapii dodanej do standardowej terapii <u>Uzasadnienie:</u> Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach dwóch badaniach III fazy bezpieczeństwa wykazała korzyść ze stosowania mepolizumabu dodanego do terapii standardowej (SoC), jednak wykazano, że terapia ta nie jest efektywna kosztowo (ICER 521,000 \$/QALY).
<b>NICE 2016*</b> (wersja nieostateczna, w trakcie konsultacji)	Dorośli pacjenci z ciężką astmą eozynofilową	<u>Zalecenie:</u> Mepolizumab nie jest rekomendowany do stosowania jako terapia dodana w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej. <u>Uzasadnienie:</u> Dla populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową (poziom eozynofili w ciągu roku utrzymujący się powyżej 300 komórek/ul) którzy spełnili jeden z dwóch kryteriów: 4 lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu minionego roku, przewlekłe stosowanie doustnych kortykosteroidów wykazano, że terapia ta nie jest efektywna kosztowo (ICER > 51,000 £/QALY).

\*proces wydania rekomendacji nie został jeszcze zakończony. Treść rekomendacji oraz kierunek wnioskowania może ulec zmianie w finalnej wersji rekomendacji.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono **1 rekomendację pozytywną (CADTH 2016)** i **1 rekomendację negatywną (NICE 2016, wersja nieostateczna, w trakcie konsultacji)**. CADTH rekomenduje stosowanie mepolizumabu ze względu na wykazaną korzyść kliniczną względem terapii standardowej, pomimo braku efektywności kosztowej. NICE natomiast nie rekomenduje stosowania mepolizumabu ze względu na brak efektywności kosztowej. Należy podkreślić, że rekomendacja NICE 2016 nie jest wersją finalną rekomendacji – proces nie jest jeszcze zakończony i wnioski mogą ulec zmianie.

Źródła: CADTH 2016: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0461\\_complete\\_Nucala\\_June-20-16\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0461_complete_Nucala_June-20-16_e.pdf); NICE 2016: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag519/documents>.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania leku Nucala ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Belgia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Bułgaria	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Chorwacja	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Cypr	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Czechy	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Dania	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Estonia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Finlandia	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Francja	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Grecja	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Hiszpania	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Holandia	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Irlandia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Islandia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Liechtenstein	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Litwa	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Luksemburg	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Łotwa	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Malta	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Niemcy	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Norwegia	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Portugalia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Rumunia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Słowacja	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Słowenia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Szwajcaria	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Szwecja	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Węgry	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Wielka Brytania	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Włochy	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym Nucala nie jest refundowana z żadnym krajem UE i EFTA (na 31 wskazanych).

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 15 listopada 2016 r. uzyskano trzy opinie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Dr. n. med. Marcin Maciej Kurowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr n. med. Jerzy Marczak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
<b>Stanowisko za finansowaniem ze środków publicznych</b>	„W kontrolowanych badaniach klinicznych mepolizumab zmniejszał częstość zaostrzeń ciężkiej astmy oraz prawdopodobieństwo hospitalizacji bądź wizyt w oddziale ratunkowym z powodu zaostrzenia. Włączenie mepolizumabu pozwala także na redukcję dawek doustnych glikokortykosteroidów i w związku z tym zmniejszenie prawdopodobieństw wystąpienia objawów niepożądanych ogólnoustrojowej steroidoterapii. Stosowanie mepolizumabu może pozwolić na redukcję kosztów ponoszonych przez płatnika w związku z leczeniem zaostrzeń oraz powikłań steroidoterapii.”	„(...) Leczenie biologiczne istotnie poprawia jakość życia pacjentów, umożliwia ich powrót do aktywności zawodowej i rodzinnej. Przed wprowadzeniem terapii biologicznej pacjenci z najcięższymi postaciami choroby wymagali częstego lub przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów systemowych. Terapia ta obciążona jest istotnymi działaniami niepożądanymi. Wprowadzenie leków biologicznych umożliwia redukcję dawek sterydów systemowych co wiąże się z istotnie niższym prawdopodobieństwem wystąpienia objawów ubocznych, a w konsekwencji zapewne prowadzi do spadku kosztów pośrednich w długim okresie czasu. Opisanie powyżej obserwacje dotyczą leku omalizumab. (...) Wprowadzenie leku alternatywnego (mepolizumab), w podobnych wskazaniach (podobna grupa docelowa) oraz podobnej skuteczności może doprowadzić do konkurencji na rynku i być może spadku ceny terapii, z korzyścią dla płatnika publicznego.”	„Mepolizumab znajduje się od 2016 roku w standardach leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej (GINA,2016). Brak finansowania leczenia ze środków publicznych czyni to leczenie niedostępnym dla pacjentów.”
<b>Stanowisko przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b>	„ Nie został definitywnie określony stosunek efektywności do kosztów (cost-effectiveness) – według piśmiennictwa konieczne są jeszcze analizy farmakoekonomiczne (...) Nie został definitywnie określony optymalny czas leczenia.”	“Wysokie koszty terapii biologicznej. Terapia biologiczna nie jest, przynajmniej zgodnie z dotychczasowymi obserwacjami, leczeniem modyfikującym przebieg choroby. W praktyce u istotnej części pacjentów po odstawieniu terapii biologicznej można spodziewać się zaostrzenia przebiegu choroby. W konsekwencji jest to leczenie przewlekłe lub być może na całe życie dla dużej grupy pacjentów”	„U chorych prawidłowo zakwalifikowanych nie ma argumentów przeciw stosowaniu tego leczenia.”



Ekspert	Dr. n. med. Marcin Maciej Kurowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr n. med. Jerzy Marczał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
<b>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</b>	„ Finansowanie ze środków publicznych leczenia mepolizumabem jest uzasadnione w grupie pacjentów z ciężką astmą eozynofilową spełniających przedstawione kryteria klasyfikacji . W określonej grupie pacjentów mepolizumab może przyczynić się do obniżenia częstości zaostrzeń oraz pozwolić na zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów systemowych. Pozytywne efekty lecznicze przyczynią się do polepszenia jakości życia tej grupy chorych oraz zmniejszenia ryzyka powikłań ogólnoustrojowej steroidoterapii.”	„(...)Badania kliniczne mepolizumabu (omawianej technologii) sugerują, że efekt kliniczny zastosowania leku w wybranej populacji pacjentów z ciężką astmą oskrzelową będzie podobny do obserwowanego w przypadku omalizumabu. Moim zdaniem wnioskowana technologia w przedstawionym w programie lekowym zakresie powinna być finansowana ze środków publicznych.”	„Leczenie biologiczne ciężkiej astmy jest stosowane od kilku lat. W Polsce od 2012 roku podawany jest omalizumab w ramach programu lekowego. Leczenie to okazało się skuteczne w terapii ciężkiej astmy alergicznej. Kilka leków biologicznych jest obecnie ocenianych w badaniach klinicznych. Mepolizumab (przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko IL-5) został zarejestrowany w EMA i znajduje się w standardach postępowanie w ciężkiej eozynofilowej astmie. Leczenie jest dedykowane małej, choć liczbowo nie oszacowanej liczby chorych.”

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac wystąpiono do jednej organizacji reprezentującej pacjentów (Polska Federacja Stowarzyszeń Chorych na Astmę, Choroby Alergiczne i Przewlekłe Obturacyjne Choroby Płuc). Do dnia 15 listopada 2016 r. nie uzyskano odpowiedzi.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19 września 2016 r., znak PLA.4600.807.2016.3.KB (data wpływu do AOTMiT 19.09.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Nucala, mepolizumab, 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, kod EAN: 5909991246617.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.10.2016 r., znak OT.4351.31.2016.PK.13. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10 listopada 2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.807.2016.5.KB z dnia 7 listopada 2016 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### Problem zdrowotny

Według raportu GINA 2014 „astma to heterogenna choroba, zazwyczaj charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem, zdefiniowana przez wywiad o objawach ze strony układu oddechowego, takich jak: świszczący oddech, duszność, uczucie ciasnoty w klatce piersiowej i kaszel, które są zmienne w czasie i w nasileniu, łącznie ze zmienną obturacją dróg oddechowych”.

ICD-10: J82 Eozynofilia płucna niesklasyfikowana gdzie indziej. Kod ten obejmuje astmę eozynofilową, Zespół Löfflera oraz eozynofilia tropikalna (płucna) BNO. Nie obejmuje natomiast stanów wtórnych: do aspergilozy (ICD-10 B44.-), do stosowanych leków (ICD-10 J70.2-J70.4), do określonych infestacji pasożytniczych (ICD-10 B50-B83) oraz do układowych chorób tkanki łącznej (ICD-10 M30-M36).

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Szacuje się, że ponad 300 milionów ludzi na całym świecie cierpi na astmę - w zależności od badania dane wskazują obecność choroby u 1-18% ogólnej populacji. Szacuje się, że w ciągu najbliższych 20 lat liczba chorych zwiększy się o dalsze 100 mln osób. W Europie tylko ok. 30 milionów osób jest leczonych z powodu astmy, około 5% pacjentów choruje na ciężką astmę. Wyniki ogólnopolskiego badania epidemiologicznego (przeprowadzonego w latach 2008-2012) wskazują, że problem astmy dotyczy około 4 milionów ludzi w Polsce, 70% z nich nie jest zdiagnozowana. U 39% osób diagnoza astmy została błędnie postawiona (tzw. nadrozpoznowalności astmy). Około 1500 pacjentów rocznie umiera w Polsce z powodu powikłań astmy.

Jednym z fenotypów astmy jest **astma eozynofilowa** która charakteryzuje się podwyższonym poziomem eozynofili w biopsji oskrzelowej lub płwocinie pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek wziewnych kortykosteroidów. Dokładna chorobowość astmy eozynofilowej nie jest znana, ale na podstawie badania pacjentów z astmą oporną na wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów i/lub doustnych kortykosteroidów wykazano, że wśród 44 pacjentów, 14 (32%) wykazywało eozynofilię w płwocinie ( $\geq 2\%$ ). Poprzez ekstrapolację tych danych na całą populację chorych na astmę można oszacować, że około 5% wszystkich dorosłych pacjentów z astmą będzie spełniać kryteria dla fenotypu astmy eozynofilowej która częściej występuje u pacjentów z początkiem choroby w wieku dorosłym, średni wiek zachorowania na ten fenotyp astmy to 25-35 lat.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator uwzględniono leczenie standardowe (ICS (beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutykazon, mometazon); LABA (formoterol, salmeterol); LTRA (montelukast); metyloksantyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu (teofilina), OCS (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) oraz omalizumab.

### Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 badań, w tym 3 badania z randomizacją porównujące MEPO + SoC z PLC + SoC (DREAM, MENSA, SIRIUS), jedno badanie jednoramienne w którym stosowano MEPO (COSMOS – faza przedłużona badań MENSA i SIRIUS) oraz 6 badań randomizowanych

porównujących komparator - OMA + SoC z PLC + SoC. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie MEPO i OMA w którym wspólne ramie stanowiła standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC).

W uwzględnionych badaniach nie analizowano wpływu porównywanych interwencji na **przeżycie**.

Według dostępnej literatury astma eozynofilowa charakteryzuje się podwyższonym poziomem eozynofili w biopsji oskrzelowej lub płwocinie pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek wziewnych kortykosteroidów - charakterystyka wnioskowanego rozpoznania nie uwzględnia podwyższonego poziomu eozynofili we krwi obwodowej. Badanie liczby eozynofili we krwi obwodowej jest łatwe do uzyskania i powszechnie dostępne, ale nie jest wystarczająco czułe i swoiste (Walford 2014). Wykazano, że w przypadku astmy korelacja między poziomem eozynofili we krwi obwodowej a poziomem eozynofili w płwocinie może być niemiernodajna; poziom eozynofili we krwi pow. 300  $\mu$ l stanowi tylko 50% pozytywnego czynnika predykcyjnego w identyfikacji fenotypu astmy eozynofilowej ustalonego na podstawie poziomu eozynofili w płwocinie wynoszącego 2% (Hastie 2013). Autorzy badania Walford 2014 sugerują, że eozynofilia związana z krwią obwodową może być markerem stopnia ciężkości astmy, ale nie koreluje jednoznacznie z poziomem eozynofili w płwocinie.

Wyniki porównania interwencji wnioskowanej MEPO z PLC wskazały na przewagę MEPO w zakresie oceny jakości życia (wg. kwestionariusza SGRQ). W badaniu MENSA różnica średnich zmian w punktacji SGRQL pomiędzy grupami wyniosła -7.0 (95%CI: -10.2; -3.8,  $p < 0,001$ ), podobne wyniki uzyskano w badaniu SIRIUS - 5.80 (95% CI: -10.60; -1.0,  $p = 0,019$ ). Znamienne statystycznie korzystny efekt MEPO w porównaniu do PLC w badaniu MENSA został uzyskany w ramach I-rzędowego punktu końcowego: częstości istotnych klinicznie zaostrzeń astmy oraz II- rzędowego punktu oceniającego kontrolę objawów astmy (wg kwestionariusza ACQ-5). Próba SIRIUS w której główny punkt końcowy stanowiła ocena redukcji dawki doustnych kortykosteroidów zaobserwowano w grupie pacjentów poddanych terapii MEPO więcej przypadków obniżenia dawki OCS oraz więcej pacjentów gdzie zastosowano wysokie redukcje dawki OCS przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli astmy w porównaniu do pacjentów otrzymujących PLC, wartość OR wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść MEPO. Badania raportowały również poprawę parametrów oceniających funkcje płuc ( $FEV_1$ , PEF), jednak nie we wszystkich próbach uzyskano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami.

W AWA analizowano wyniki badania jednoramiennego COSMOS na podstawie publikacji Lugogo 2016 (na czas złożenia wniosku publikacja nie była dostępna, wnioskodawca przedstawił wyniki na podstawie abstraktów i dokumentu producenta leku MEA115661 GSK) w której pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego stosowania MEPO, pacjenci w tym badaniu pochodzili z badań MENSA i SIRIUS. W próbie zaobserwowano że prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 1 zaostrzenia było podwyższone przez cały okres leczenia a w 52 tygodniu badania wynosiło 49,1% (95% CI: (45,2; 53,1)). Wyniki oceny kontroli astmy wg. kwestionariusza ACQ-5 i zmiany parametru  $FEV_1$ , wskazywały na poprawę względem wartości bazowej w grupach pacjentów wcześniej leczonych MEPO i PLC. Po przerwaniu leczenia MEPO w okresie follow-up (60 tydzień, ostatnia dawka została podana w 48 tyg.) kontrola objawów astmy wg. kwestionariusza ACQ-5 pogorszyła się we wszystkich badanych grupach w porównaniu z wynikami odnotowanymi w 52 tygodniu.

W ramach porównania pośredniego MEPO z OMA wykazano nieznaczną znamienne statystycznie przewagę MEPO nad komparatorem w analizie punktów końcowych, takich jak klinicznie istotne zaostrzenia astmy, czas do pierwszego zaostrzenia astmy (wyniki istotne statystycznie tylko gdy po stronie MEPO brano pod uwagę wyniki badania MENSA). W punkcie końcowym oceniającym kontrolę objawów astmy wg ACQ wykazano istotną statystycznie przewagę OMA. Porównanie w zakresie parametru oceniającego funkcje płuc ( $FEV_1$ ) oraz zakończenie stosowania doustnych kortykosteroidów nie wykazano istotnych różnic pomiędzy interwencjami. Wnioskodawca z powodu zastosowania różnych kwestionariuszy oceny jakości życia w badaniach dotyczących poszczególnych interwencji nie przeprowadził porównania pośredniego w ramach tego punktu końcowego. Podsumowując wyniki tego porównania można stwierdzić że skuteczność MEPO i OMA jest podobna.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały brak w analizowanych badaniach zgonu pacjenta leczonego MEPO, natomiast w grupie kontrolnej prób MENSA i SIRIUS zgon odnotowano u 1 chorego w każdym badaniu. W badaniach MENSA, SIRIUS oraz badaniu fazy przedłużonej COSMOS najczęstszymi działaniami niepożądanymi było zapalenie śluzówki i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle głowy. Porównanie pośrednie wykazało brak różnic pomiędzy MEPO a OMA w profilu bezpieczeństwa.

Na szczególną uwagę zasługują dane zawarte w publikacji Haldar 2014 przedstawiającej wyniki badania w którym zaobserwowano że zaprzestanie stosowania MEPO wiązało się ze wzrostem liczby eozynofili we krwi i płwocinie w niedługim czasie od zakończenia leczenia co skutkowało wzrostem częstości ciężkich zaostrzeń astmy. Stwierdzono także znacznie większe nasilenie objawów astmy w grupie pacjentów wcześniej leczonych MEPO w porównaniu do pacjentów z grupy kontroli.

Na podstawie wyników badania MENSA w zakresie redukcji klinicznie istotnych zaostrzeń można wnioskować, że korzyść kliniczna ze stosowania MEPO dla pacjentów z wyższym poziomem eozynofilii ( $\geq 500$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) jest większa niż w przypadku populacji ogólnej ( $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$ ). Częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w ciągu roku w badanej subpopulacji była o 80% mniejsza niż w grupie placebo, natomiast w przypadku populacji ogólnej różnica ta wynosiła 53% i była istotna statystycznie. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż brak jest danych, w tym analizy statystycznej, dla omawianego punktu końcowego w przypadku podgrupy chorych z poziomem eozynofilii 150-500 komórek/ $\mu\text{l}$ .

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

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy oceniana interwencja nie jest efektywna kosztowo bez względu na implementację zaproponowanego RSS. Wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ wynosi dla porównania MEPO+SoC vs SoC 354 888 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS, natomiast [REDACTED] PLN/QALY z RSS.

Przyjmując założenia analizy podstawowej (1,5 podania OMA na cykl, średnia dawka OMA na podanie – 524,48 mg) można stwierdzić, że roczne stosowanie MEPO w miejsce OMA wiąże się, nie uwzględniając RSS, z dodatkowymi kosztami na poziomie [REDACTED] z perspektywy NFZ. Uwzględniając zaproponowany RSS stosowanie MEPO w miejsce OMA wiąże się z oszczędnościami na poziomie [REDACTED] z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są bardzo zbliżone.

W rozpatrywanym przypadku (dla części populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”) **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Maksymalna cena zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Nucala (mepolizumab), przy której koszt stosowania MEPO nie jest wyższy od kosztu stosowania OMA wynosi z perspektywy NFZ 5 013,60 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) 5 015,32 PLN.

W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”, z powodu braku refundowanego komparatora, **nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Progowa cena zbytu za opakowanie leku Nucala (mepolizumab), przy uwzględnieniu progu opłacalności na poziomie 125 955 PLN/QALY wynosi z perspektywy płatnika publicznego 2022,53 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) 2 019,69 PLN.

Progowa cena zbytu za opakowanie leku Nucala (mepolizumab), przy uwzględnieniu progu opłacalności, aktualnego na dzień przekazania AWA, na poziomie 130 002 PLN/QALY wynosi z perspektywy płatnika publicznego 2 106,06 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) 2 103,22 PLN.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 9,6 mln PLN, 19,5 mln PLN, 23,8 mln PLN i 26,3 mln PLN kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku funkcjonowania wnioskowanego PL. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] mln PLN, [REDACTED] mln PLN, [REDACTED] mln PLN, [REDACTED] mln PLN w kolejnych latach finansowania wnioskowanego PL (2017-2020 r.). Natomiast w ramach scenariuszów skrajnych wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Nucala w ramach wnioskowanego PL spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantcie minimalnym 5,0 mln PLN, 10,4 mln PLN, 12,7 mln PLN oraz 14,0 mln PLN w kolejnych latach refundacji (2017-2020 r.). Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] mln PLN (2017 r.), [REDACTED] mln PLN (2018 r.), [REDACTED] mln PLN (2019 r.), [REDACTED] mln PLN (2020 r.);
- w wariantcie maksymalnym 12,8 mln PLN, 25,9 mln PLN, 31,6 mln PLN, 34,8 mln PLN w kolejnych latach finansowania (2017-2020 r.). Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] mln PLN, [REDACTED] mln PLN, [REDACTED] mln PLN oraz [REDACTED] mln PLN w odpowiednio pierwszym, drugim, trzecim oraz czwartym roku refundacji;

W przypadku objęcia produktu leczniczego Nucala refundacją w ramach uzgodnionego PL, oszczędności z perspektywy pacjenta wyniosą 10,98 tys. PLN, 22,24 tys. PLN, 27,10 tys. PLN i 29,91 tys. PLN odpowiednio w 4 kolejnych latach działania wnioskowanego PL, tj. w latach 2017-2020 r. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka nie wpływa na poziom wydatków z perspektywy pacjenta.

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Uwagi przedstawiono w rozdziale 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono **1 rekomendację pozytywną (CADTH 2016)** i **1 rekomendację negatywną (NICE 2016)**, wersja nieostateczna, w trakcie konsultacji). CADTH rekomenduje stosowanie mepolizumabu ze względu na wykazaną korzyść kliniczną względem terapii standardowej, pomimo braku efektywności kosztowej. NICE natomiast nie rekomenduje stosowania mepolizumabu ze względu na brak efektywności kosztowej. Należy podkreślić, że rekomendacja NICE 2016 nie jest wersją finalną rekomendacji – proces nie jest jeszcze zakończony i wnioski mogą ulec zmianie.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Albers 2016 (COSMOS)	Albers FC, Lugog N, Gilson MJ, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2016;137(2):AB14.
Ayres 2004 (ETOPA)	Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. <i>Allergy</i> 2004;59:701-708.
Bel 2014 (SIRIUS)	Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID, SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. <i>N Engl J Med.</i> 2014;371(13):1189-1197.
Bousquet 2011 (EXALT)	Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. <i>Allergy</i> 2011;66:671-67 Siergiejko Z, wiebocka E, Smith N et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. <i>Current medical research and opinion</i> 2011;27:2223-2228.
Chanez 2010	Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G et al. Omalizumab-induced decrease of Fc̑RI expression in patients with severe allergic asthma. <i>Respiratory medicine</i> 2010;104:1608-1617
Hanania 2011	Hanania NA, Alban O, Hamilos DL et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. <i>Annals of internal medicine</i> 2011;154:573-582
Hoshino 2012	Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. <i>Respiration; international review of thoracic diseases</i> 2012;83:520-528
Humbert 2008 (INNOVATE)	Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. <i>Allergy.</i> 2008;63(5):592-596.
Humbert 2005 (INNOVATE)	Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. <i>Allergy</i> 2005;60:309-316.
Humbert 2008	Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. <i>Allergy</i> 2008;63:592-596
Liu 2013	Liu Y, Zhang S, Li D-W, Jiang S-J. Efficacy of Anti-Interleukin-5 Therapy with Mepolizumab in Patients with Asthma: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. <i>PLoS ONE.</i> 2013;8(3).
Lugogo 2016 (COSMOS)	Lugogo N., Domingo Ch., Chanez P, Leigh R et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study Clinical Therapeutics/ Volume38, Number 9, 2016
Mclvor 215	Mclvor RA. Emerging therapeutic options for the treatment of patients with symptomatic asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2015.
MEA115661 GSK (COSMOS)	MEA115661. A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials. Dokument odnaleziony na stronie producenta leku, w wyniku przeszukiwania zasobów sieci Internet.
GSK 2016	GlaxoSmithKline. Zestawienie parametrów modelu. Londyn 2016
Niven 2008 (ETOPA)	Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. <i>Respiratory medicine</i> 2008;102:1371-1378
Ortega 2014 (MENSA)	Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P. Mepolizumab treatment in patients with severe eosino-philic asthma. <i>N Engl J Med.</i> 2014;371(13):1198-1207.
Powell 2015	Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2015;7:CD010834.
Prazma 2016	Prazma CM, Bel EH, Barnes NC, et al. Steroid Sparing Response with Mepolizumab: Durability of Steroid Reduction in Severe Asthma. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2016;137(2):AB16.
Rubin 2012 (QUALITX)	Rubin AS, Souza MA, Andrade LM, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). <i>Journal of asthma</i> 2012;49:288-293
Siergiejko 2011 (EXALT)	Siergiejko Z, wiebocka E, Smith N et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. <i>Current medical research and opinion</i> 2011;27:2223-2228

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2016	CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0461_complete_Nucala_June-20-16_e.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0461_complete_Nucala_June-20-16_e.pdf</a> [dostęp: 17.11.2016]
------------	--

GINA 2015 GINA, Global strategy for asthma management and prevention, Updated 2016. <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> [dostęp 14.09.2016]

NICE 2016 Asthma (eosinophilic, severe) - mepolizumab [ID798]; GID-TAG519; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag519/documents>

#### Pozostałe publikacje

Bogart 2015 Bogart M, Roberts A, Wheeler S. Cost-effectiveness of refractory asthma treatment strategies: A decision tree analysis. *Value Health* 2015; 18(3):A174

ChPL Nucala Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala

ChPL Xolair Charakterystyka Produktu Leczniczego Xolair (04.2016)

de Vries 2011 De Vries F, Setakis E, Zhang B, Van Staa TP. Long-acting  $\beta_2$ -agonists in adult asthma and the pattern of risk of death and severe asthma outcomes: A study using the GPRD. *Eur Respir J*. 2010;36(3):494-502. doi:10.1183/09031936.00124209.

EMA Nucala Assessment report Nucala  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003860/WC500198038.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf) [dostęp 12.11.2016]

EMA/671186/2015 Summary of the risk management plan (RMP) for Nucala (mepolizumab), 2015  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk\\_management\\_plan\\_summary/human/003860/WC500194319.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk_management_plan_summary/human/003860/WC500194319.pdf)

FDA 2007 Information for Healthcare Professionals: Omalizumab (marketed as Xolair), 2007  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126456.htm> [dostęp 12.09.2016]

FDA 2009 Early Communication about an Ongoing Safety Review of Omalizumab (marketed as Xolair), 2009  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm172218.htm> [dostęp 12.09.2016]

FDA 2014 FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for asthma drug Xolair (omalizumab), including describing slightly higher risk of heart and brain adverse events, 2014  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm414911.htm> [dostęp 12.09.2016]

FDA 2016 Xolair (omalizumab), 2016  
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm418729.htm> [dostęp 12.09.2016]

Gergen 2009 Gergen PJ, Arbes SJ, Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):447-453

Groot 2015 de Groot, Jantina C., Anneke ten Brinke, and Elisabeth HD Bel. "Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins." *ERJ Open Research* 1.1 (2015): 00024-2015.

Haldar 2014 Haldar P, Brightling C E, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Mon-teiro W. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: A 12-month follow-up analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(3):921-923.

Hanania 2013 Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-11.

Hasegawa 2015 Hasegawa K, Stoll SJ, Ahn J, Bittner JC, Camargo CA Jr. Prevalence of eosinophilia in hospitalized patients with asthma exacerbation. *Respir Med*. 2015;109(9):1230-2.

Hoskins 2000 Hoskins G, McCowan C, Neville RG et al. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax* 2000; 55: 19-24.

ICER 2016 [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/03/CTAF\\_Mepolizumab\\_Final\\_Report\\_031416.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/03/CTAF_Mepolizumab_Final_Report_031416.pdf)

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

Jahnz-Różyk 2015a Jahnz-Różyk K. *Jak działają programy lekowe – modelowy program dla Polski*. Seminarium naukowe: Innowacje w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Warszawa, 18 listopada 2015 r.

Jahnz-Różyk 2015b Jahnz-Różyk K. *Wykorzystanie danych rzeczywistych oraz stan rejestrów medycznych w Polsce*. Krakowskie Sympozjum HTA/MA 2015, 23-24 czerwca 2015 r.

Kupryś-Lipińska 2015 Raport - Astma ciężka. Sytuacja pacjentów w Polsce. 2015. [http://www.astma-alergia-pochp.pl/download/Raport\\_Astma\\_Ciezka\\_maj%202015.pdf](http://www.astma-alergia-pochp.pl/download/Raport_Astma_Ciezka_maj%202015.pdf) [dostęp: 15.09.2016]

Kupryś-Lipińska 2015 Raport - Astma ciężka. Sytuacja pacjentów w Polsce. 2015. [http://www.astma-alergia-pochp.pl/download/Raport\\_Astma\\_Ciezka\\_maj%202015.pdf](http://www.astma-alergia-pochp.pl/download/Raport_Astma_Ciezka_maj%202015.pdf) [dostęp: 15.09.2016]

Lee 2006 Lee JH, Haselkorn T, Chipps BE, Miller DP, Wenzel SE. Gender Differences in IgE-Mediated Allergic Asthma in the Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) Study. *Journal of Asthma*, 43:179–184, 2006.

- Liebhart 2007 Liebhart J, Malolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gladysz U; Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(6):367-74.
- Lloyd 2007 Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Prim Care Respir J* 2007;16:22-7
- Long 2005 Long AA. Addressing Unmet Needs In Asthma Care. W: Kaliner MA. P&T DIGEST. Asthma Special Supplement to Managed Care 2005; 14(11): 16-23.
- NFZ 23/03/2016 Komunikat DGL z dnia 23 marca 2016 roku dotyczący wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w okresie od stycznia do grudnia 2015 roku
- Niżankowska-Mogilnicka 2015 Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Gajewski P. Astma. W: Interna Szczeklika 2015; Medycyna Praktyczna 2015; 679-694.
- Panek 2016 Panek M., Mokros Ł., Pietras T., Kuna P. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland e Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz. *Respiratory Medicine xxx* (2016) 1e8
- Pavord 2012 Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2012;380(9842):651-659.
- Plisko 2003 Plisko R, Wcisło J, Łanda K, Głogowski CA, Gierczyński JM. The average costs of the treatment of asthma exacerbations in in patient care and hospital emergency room in Poland, *Value in Health* 2003; 6(3): 371
- Price 2015 Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleeker ER, Corrigan CJ, Thomas M, Wenzel SE, Wilson AM, Small MB, Gopalan G, Ashton VL, Burden A, Hillyer EV, Kerckhof M, Pavord ID. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):849-58.
- Śliwczyński 2015 Śliwczyński A et. al. Epidemiology of asthma in Poland in urban and rural areas, based on provided health care services *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 178–187
- Sullivan 2011 Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Making.* 2011;(March).
- Suruki 2016 Suruki RY, Gunsoy N, Shin JY, Daugherty J, Nelsen L, Bradford E, Albers FC. The identification and description of severe asthma patients in a cross-sectional study the ideal study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016; 137(2):AB103.
- Szczeklika 2015 Gajewski P. (red.), Interna Szczeklika 2015, Wydawnictwo, Kraków 2015
- Tran 2014 Tran TN, Khatry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(1):19-24.
- Tran 2016 Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, Chipps BE. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(1):37-42.
- Ustawa 2011 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz.U.2011.122.696
- Watson 2007 Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med.* 2007;101(8):1659-1664.
- Zeiger 2014 Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khatry DB, Gossage D, Tran TN. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):741-50.



## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, [redacted] Kraków 2016.
- Załącznik 2. Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza kliniczna, Wersja 1.0 [redacted] Kraków 2016.
- Załącznik 3. Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0, [redacted] Kraków 2016.
- Załącznik 4. Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza wpływu na budżet (BIA), Wersja 1.0, [redacted] Kraków 2016.
- Załącznik 5. Odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nucala (mepolizumab), w zakresie niezgodności względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.; [redacted] Kraków 2016.
- Załącznik 6. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego