

## Rekomendacja nr 93/2018

z dnia 12 października 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Fasentra  
(benralizumab), roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce,  
30 mg, 1 amp.-strzyk., 1 ml, w ramach programu lekowego:  
„Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz  
ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego: Fasentra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce, 30 mg, 1 amp.-strzyk., 1 ml EAN: 5000456031516, w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)” **pod warunkiem** obniżenia kosztów stosowania leku do niższych niż koszty terapii mepolizumabem i pogłębienia mechanizmów dzielenia ryzyka.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa benralizumabu (BEN) w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie z mepolizumabem (MEP) przez wspólną grupę referencyjną, czyli standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC) na podstawie kilku badań RCT.

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego BEN+BSC vs MEP+BSC nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie analizowanych punktów końcowych dotyczących zaostrzenia astmy, zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji, zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) - przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, czas do pierwszego zaostrzenia astmy, zmniejszenie dawki doustnych GKS  $\geq 50\%$ , zmniejszenie dawki doustnych GKS o 100%, zastosowanie doustnych GKS w dawce  $\leq 5$  mg/dobę.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami na niekorzyść benralizumabu w porównaniu z mepolizumabem w zakresie punktów końcowych odnoszących się do utraty pacjentów z badania ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia oraz bólu głowy, jako zdarzenia niepożądanego o częstości  $\geq 5\%$ . W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych, tj. zgony, utrata pacjentów z badania (z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofanie zgody, inne przyczyny), ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z leczeniem), zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji oraz zdarzenia niepożądane o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup (pogorszenie astmy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, grypa, ból stawów, ból pleców, kaszel) nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy BEN i MEP. Ww. zdarzenia, które zaobserwowano w badaniach dla ramienia BEN+BSC oraz MEP+BSC, występowały z częstością bardzo zbliżoną w obu porównywanych grupach.

Mając na uwadze wykonane porównanie pośrednie i związane z nim ograniczenia, w szczególności heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (różnice dot. populacji i czasu dokonywania pomiarów punktów końcowych), jednoznaczne wnioskowanie na temat relatywnej skuteczności wnioskowanej technologii względem komparatora jest utrudnione. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących benralizumab z terapią alternatywną. Nie odnaleziono również długoterminowych badań obserwacyjnych ani innych prób klinicznych oceniających skuteczność praktyczną i profil bezpieczeństwa benralizumabu na dużej populacji pacjentów w długim horyzoncie czasowym, co może być związane z faktem, iż oceniany lek został zarejestrowany na początku 2018 r. przez EMA

Na podstawie oszacowań Agencji koszty stosowania wnioskowanej technologii w porównaniu z mepolizumabem są wyższe we wszystkich rozpatrywanych perspektywach, [REDAKTOWANE].

Zgodnie z oszacowaniami Agencji w zakresie analizy wpływu na budżet płatnika wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego z perspektywy NFZ i wspólnej [REDAKTOWANE].

Najnowsze wytyczne kliniczne dotyczące leczenia ciężkiej postaci astmy i ciężkiej astmy eozynofilowej wskazują benralizumab jako opcję terapeutyczną. Finansowanie leku zostało zarekomendowane w Kanadzie i Australii. Przy czym rekomendacje kanadyjskie wskazują, że warunkiem refundacji jest koszt leczenia, który nie może przekroczyć kosztu leczenia najtańszym inhibitorem interleukiny-5 (IL-5) refundowanym w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej.

Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka i obniżenie ceny leku.

## **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego: Fasentra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce, 30 mg, 1 amp.-strzyk., 1 ml EAN: 5000456031516, z ceną zbytu netto w wysokości [REDAKOWANE].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

## **Problem zdrowotny**

Astma należy do chorób heterogenicznych i charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Do objawów chorób należą: przewlekłe zapalenia dróg oddechowych, świszczący oddech, duszności, uczucie ściskania w klatce piersiowej oraz kaszel o zróżnicowanej częstości i nasileniu. U podłoża choroby leży zapalenie dolnych dróg oddechowych, które przebiega z napadową, zmienną obturacją oskrzeli prowokowaną swoistymi i nieswoistymi czynnikami. Astma zazwyczaj pojawia się w dzieciństwie i często trwa przez całe życie. Jej przebieg jest bardzo zmienny z okresami zaostrzeń i rzadziej remisji. Astma oskrzelowa stanowi obecnie najczęstszą przewlekłą chorobę wśród dzieci oraz dorosłych poniżej 40 roku życia.

Astma eozynofilowa jest zdefiniowana jako jeden z podfenotypów astmy. Charakteryzuje się zwiększoną liczbą eozynofili w biopsji oskrzeli, krwi lub płwocinie pomimo stosowania leków kontrolujących przebieg choroby.

Astma stanowi jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Chorobowość w dorosłej populacji wynosi 1-18% (w Polsce 5,4%). Nieco częściej chorują kobiety.

## **Alternatywna technologia medyczna**

Wytyczne praktyki klinicznej wśród opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej wymieniają oprócz ocenianego benralizumabu: mepolizumab lub reslizumab. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych do technologii opcjonalnych, stosowanych w leczeniu astmy ciężkiej należą mepolizumab i omalizumab.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 2018.67) obecnie, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J.45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD\_10 J 45)”, finansowana ze środków publicznych w Polsce jest substancja czynna – mepolizumab (produkt leczniczy Nucalea).

Wnioskodawca jako komparator dla produktu leczniczego Fasentra (benralizumab) w analizowanym wskazaniu przyjął mepolizumab. Wybór komparatora uznano za zasadny.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Fasentra zawiera substancję czynną benralizumab – humanizowane, defukozylowane przeciwciało monoklonalne (IgG1, kappa), skierowane przeciwko eozynofilom, które wiąże się z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5R $\alpha$ ). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofilów i bazofilów. Dochodzi do apoptozy eozynofilów i bazofilów w mechanizmie wzmożonej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, co łagodzi zapalenie eozynofilowe.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną

ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ -mimetykami.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana (pacjenci z ciężką astmą alergiczną IGE zależną oraz ciężką astmą eozynofilową) do objęcia refundacją jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego leku (ze względu na zapisy programu lekowego).

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

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

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

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie z mepolizumabem.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono:

- 3 badania RCT, bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną benralizumabu (BEN) stosowanego w skojarzeniu ze standardowym leczeniem przeciwastmatycznym (BSC) z grupą kontrolną stosującą placebo (PLC) w połączeniu z BSC:
  - SIROCCO (Bleecker 2016). Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Okres leczenia: 48 tyg. Liczba pacjentów: grupa BEN+BSC: 398, grupa PLC+BSC: 407;
  - CALIMA (FitzGerald 2016). Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Okres leczenia: 56 tyg. Liczba pacjentów: grupa BEN+BSC: 441, grupa PLC+BSC: 440;
  - ZONDA (Nair 2017). Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Okres leczenia: 28 tyg. Liczba pacjentów: grupa BEN+BSC: 73, grupa PLC+BSC: 75.
- 3 badania RCT bezpośrednio analizujące efektywność kliniczną mepolizumabu (MEP) dodanego do BSC vs PLC+BSC:
  - SIRIUS (Bel 2014). Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Okres leczenia: 8 tyg. – faza wstępna, 24 tyg. faza główna. Liczba pacjentów: grupa MEP+BSC: 274, grupa PLC+BSC: 277;
  - MENSA (Ortega 2014). Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Okres leczenia: 1-6 tyg. – faza wstępna, 32 tyg. – faza główna. Liczba pacjentów: grupa MEP sc+BSC: 194, MEP iv+BSC: 191, grupa PLC+BSC: 191;
  - MUSCA (Chupp 2017). Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Okres leczenia: 56 tyg. Liczba pacjentów: grupa BEN+BSC: 441, grupa PLC+BSC: 440.

Ryzyko błędu systematycznego ww. badań wg Cochrane zostało ocenione jako niskie we wszystkich analizowanych domenach (procedura randomizacji, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny wyników, niekompletność wyników, selektywne raportowanie, ogólna jakość).

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- HR – ang. hazard ratio, iloraz hazardów;
- MD – ang. mean difference, różnica średnich;
- OR – ang. odds ratio, iloraz szans.

#### *Skuteczność kliniczna*

W wyniku porównania pośredniego benralizumabu z mepolizumabem w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami we wszystkich punktach końcowych, będących przedmiotem metaanalizy:

- zaostrzenia astmy;
- zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji;
- zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) - przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela;
- czas do pierwszego zaostrzenia astmy;
- zmniejszenie dawki doustnych GKS  $\geq 50\%$ ; 6) zmniejszenie dawki doustnych GKS o 100%;
- zastosowanie doustnych GKS w dawce  $\leq 5$  mg/dobę.

Skuteczność leczenia benralizumabem w dawce 30 mg podawanym podskórnym co 8 tygodni jako terapii dodanej do BSC u dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania wysokich dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długodziałającymi  $\beta$ -mimetykami, jest porównywalna (nie gorsza) do terapii mepolizumab+terapia standardowa (BSC).

#### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań dotyczących oceny skuteczności praktycznej benralizumabu.

#### *Bezpieczeństwo*

W ramach analizy profilu bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim BEN+BSC vs MEP+BSC odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami na niekorzyść ocenianej technologii w zakresie punktów końcowych:

- utrata pacjentów z badania ogółem – szansa utraty pacjentów z badania ogółem była ok. 2 razy większa w grupie BEN+BSS vs MEP+BSC, OR=1,97 (95%CI 1,004; 3,88);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia – szansa wystąpienia punktu końcowego była ponad 4 razy większa w grupie BEN+BSC vs MEP+BSC, OR=4,19 (95%CI 1,15; 15,25);
- zdarzenia niepożądane o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup: ból głowy – szansa wystąpienia bólu głowy była ok. 1,6 razy większa w grupie BEN+BSC vs MEP+BSC, OR=1,64 (95%CI 1,02; 2,63).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych obejmujących:

- zgony;
- utrata pacjentów z badania: z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofanie zgody, inne przyczyny;
- ciężkie zdarzenia niepożądane: ogółem, związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji;
- zdarzenia niepożądane o częstości  $\geq 5\%$  w jednej z grup: pogorszenie astmy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, grypa, ból stawów, ból pleców, kaszel.

Wymienione zdarzenia, które odnotowano w badaniach dla ramienia BEN+BSC oraz MEP+BSC, występowały z częstością bardzo zbliżoną w obu porównywanych grupach.

#### Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono komunikatów, ostrzeżeń i dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania benralizumabu.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Fasentra często występujące działania niepożądane obejmują:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie gardła;
- zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości;
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (na przykład ból, zaczerwienienie, swędzenie, opuchnięcie wokół miejsca wstrzyknięcia leku).

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- brak badań RCT bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z komparatorem. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie BEN z MEP. Wyniki przeprowadzonego porównania należy traktować z ostrożnością, ze względu na fakt, że włączone badania były zróżnicowane (różne okresy leczenia, zróżnicowane kryteria włączenia pacjentów do badań, tym samym zróżnicowane charakterystyki pacjentów oraz różny czas dokonywania pomiarów punktów końcowych). Z uwagi na heterogeniczność badań uwzględnionych w analizie klinicznej, nie było możliwe wykonanie metaanalizy wszystkich włączonych badań;
- ocena skuteczności terapii BEN w porównaniu z MEP w większości badań dotyczyła surogatowych punktów końcowych.
- brak badań oceniających skuteczność praktyczną benralizumabu. Należy jednakże mieć na uwadze, iż benralizumab został zarejestrowany przez EMA 08.01.2018 r.

Po publikacji Analizy Weryfikacyjnej Agencji (AWA) dotyczącej ocenianej technologii, w ramach uwag do AWA, wpłynęła informacja o publikacji we wrześniu 2018 r. badania Busse 2018, w którym porównywano m.in. skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu i benralizumabu. Badanie zawiera

analizę wykonaną dla względnych punktów końcowych (analizę kliniczną wnioskodawcy przedstawiono dla bezwzględnych punktów końcowych), dla których nie uzyskano istotnych statystycznie różnic - dla punktu zaostrzenie astmy. Dla wyników dotyczących jakości życia autorzy prac wykorzystali analizę post-hoc. Do analizy nie włączono wyników badań MUSCA i ZONDA, których pierwszorzędowym punktem była zmiana dawek doustnych glikokortykosteroidów, ale raportowano również wyniki dotyczące liczby zaostrzeń. Wszystkie ograniczenia związane z heterogenicznością populacji i projektami badań pozostają aktualne. Zatem wnioskowanie na temat wyższości mepolizumabu w porównaniu z benralizumabem jest ograniczone.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jako instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme) wnioskodawca zaproponował następujące rozwiązanie:



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

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).*

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Fasenna (benralizumab, BEN) z mepolizumabem (MEP), refundowanym obecnie w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)” przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), która ze względu na sposób finansowania jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne obejmujące: koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych (benralizumab, mepolizumab); koszty podania leków; koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszty stosowania BEN w miejsce MEP z perspektywy płatnika publicznego w dwuletnim horyzoncie czasowym są:

[REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

Testowane w ramach analizy wrażliwości wartości poszczególnych parametrów nie wpływają na zmianę wnioskowania w przypadku dyskontynuacji leczenia, długości horyzontu czasowego, dyskontowania, korekty połowy cyklu oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane.

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie testowania redukcji kosztu produktu leczniczego Nucala (mepolizumab). Wyniki analizy [REDAKTOWANE]

#### *Ograniczenia analizy*

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Najważniejszym czynnikiem, wpływającym na niepewność wnioskowania jest wybór analizy minimalizacji kosztów jako metody analitycznej. Wnioskodawca przyjęte postępowanie uargumentował wynikami badań przedstawionymi w analizie klinicznej, wskazującymi na zbliżoną efektywność benralizumabu w porównaniu z mepolizumabem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Ponadto, zdaniem wnioskodawcy, profil bezpieczeństwa obu terapii jest zbliżony, mimo iż uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść mepolizumabu, w zakresie parametrów oceny bezpieczeństwa takich jak utrata pacjentów z badania ogółem, czy zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia. Jednakże należy zwrócić uwagę na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo BEN oraz MEP.

Analizę CMA przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. i Zarządzeń Prezesa NFZ. W ramach analizy wrażliwości nie testowano wariantu analizy, w którym wykorzystane zostaną dane kosztowe mepolizumabu oszacowane na podstawie komunikatów DGL NFZ, uwzględniające ewentualne instrumenty podziału ryzyka dla komparatora.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W związku z powyższym ograniczeniem w ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto cenę leku mepolizumab zgodnie z Komunikatem DGL z 23 sierpnia 2018 r. Koszt 1 mg mepolizumabu wyniósł 29,57 PLN (koszt mepolizumabu zaimplementowany w analizie podstawowej Wnioskodawcy wyniósł 49,46 PLN za 1 mg, a więc był wyższy o 67,26% od ceny oszacowanej na podstawie Komunikatu DGL).

Zgodnie z oszacowaniami Agencji z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch lat, koszty stosowania produktu leczniczego Fasenra są:

[REDAKTOWANE]



• [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Progowa cena benralizumabu, przy której koszty terapii benralizumabem zrównają się z kosztami leczenia mepolizumabem, [redacted] w porównaniu do progowej ceny benralizumabu obliczonej w ramach wariantu podstawowego analizy wnioskodawcy zakładającego koszt stosowania mepolizumabu zgodnie z Obwieszczeniem MZ. Ponadto progowa cena benralizumabu [redacted] w porównaniu do wnioskowanej ceny zbytu netto leku Fasentra.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Fasentra (benralizumab), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tj. mepolizumabem) wynosi [redacted]

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Fasentra (benralizumab), w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej (ICD-10 J 45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 45)”, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ i pacjenta) z uwagą na wnioskowany sposób finansowania. Oszacowania przeprowadzono w 4-letnim

horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty analogiczne jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na 262 w I, 548 w II, 860 w III oraz 1 196 osób w IV roku refundacji.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii medycznej w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej będzie związane:

- w ramach proponowanego programu lekowego

- w ramach uzgodnionego programu lekowego

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano, że kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty komparatora oraz założenia odnośnie liczby pacjentów i podania leków.

#### *Ograniczenia analizy*

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od następujących aspektów:

- liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych. Ze względu na brak danych nt. liczby pacjentów leczonych w ramach aktualnie finansowego programu lekowego trudno wnioskować, czy liczebność populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę koresponduje z danymi NFZ.
- analogicznie jak w analizie ekonomicznej nie testowano wariantu analizy, w którym wykorzystane zostaną rzeczywiste dane kosztowe mepolizumabu oszacowane na podstawie komunikatów DGL NFZ.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące kosztu mepolizumabu na podstawie komunikatu DGL NFZ z sierpnia 2018 r., istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy mogą być niedoszacowane.

W ramach obliczeń własnych AOTMiT, w których uwzględniono dane kosztowe mepolizumabu na podstawie komunikatu DGL NFZ wykazano, że w przypadku refundacji benralizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach uzgodnionego programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ):

- 

- 

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Ze względu na ograniczenia analizy klinicznej zasadne byłoby zaproponowanie przez wnioskodawcę mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego.

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny odnosząc się do zapisów programu lekowego dotyczącego określenia czasu leczenia w programie wskazał, iż jest to zagadnienie trudne do zaplanowania, decydować powinna ocena kliniczna przez prowadzącego lekarza i przebieg objawów astmy w czasie terapii.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym główny mechanizm generujący oszczędności będzie wynikał ze zmiany struktury sprzedaży w danej grupie limitowej związanej z częstszym korzystaniem pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od limitu. Nastąpi wzrost udziału w rynku leków tańszych, co doprowadzi do trwałego obniżenia podstaw limitu w wielu grupach limitowych.

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z refundacji preparatu Fasentra (benralizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”, we wszystkich uwzględnionych wariantach analizy, z i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 3 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego w leczeniu ciężkiej astmy u osób dorosłych, w tym także rekomendacje polskie:
  - Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA 2015) – Polska;
  - American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS 2014) – międzynarodowe;
  - Respiratory Care Experts' Input Forum (RC-EIF 2015) – Iran;
- 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do postępowania terapeutycznego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej:
  - Global Initiative for Asthma (GINA 2018) – międzynarodowe;
  - Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR, Serrano 2015) – Hiszpania;
  - Canadian Thoracic Society (CTS 2017) – Kanada.

Terapię benralizumabem w ciężkiej astmy rekomendują tylko wytyczne kliniczne GINA z 2018 r., co może wynikać z faktu, że lek ten został wprowadzony na rynek stosunkowo niedawno. Pozostałe rekomendacje (ATS/ERS 2014 i RC-EIF 2015) wymieniają teofilinę o powolnym uwalnianiu,  $\beta$ 2mimetyki w tabletkach, LAMA, SABA i omalizumab.

W przypadku leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej zarówno GINA 2018 jak i CTS 2017 rekomendują zastosowanie benralizumabu. Innymi zalecanymi lekami są: mepolizumab lub reslizumab.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące benralizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADATH 2018) – Kanada, pozytywna z ograniczeniami;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2018), Australia, pozytywna.

W rekomendacji CADTH 2018 podkreślono, że warunkiem refundacji jest koszt leczenia, który nie może przekroczyć kosztu leczenia najtańszym inhibitorem interleukiny-5 (IL-5) refundowanym w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej. Natomiast PBAC 2018 rekomenduje refundację benralizumabu uzasadniając swoją decyzję kliniczną potrzebą dodatkowych opcji leczenia w ciężkiej niekontrolowanej astmie.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Fasenna jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% i nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Oceniany produkt nie jest refundowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski PKB.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.07.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PRL.4600.506.2018.15.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Fasenna (benralizumab), roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce, 30 mg, 1,amp.-strzyk. 1ml EAN: 5000456031516; w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 97/2018 z dnia 8 października 2018 roku w sprawie oceny leku Fasenna (benralizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2018 z dnia 8 października 2018 roku w sprawie oceny leku Fasenna (benralizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Fasenna (benralizumab) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.25.2018; data ukończenia: 26.09.2018 r.