



Rekomendacja nr 99/2018

z dnia 24 października 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Cinqaero
(reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
10mg/ml, 1 fiol. 10 ml; Cinqaero (reslizumab), koncentrat do
sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 2,5 ml, w ramach
programu lekowego: „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej
astmy u dorosłych (ICD-10 J.82)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5909991286200;
- Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 2,5 ml, EAN: 5909991286081,

w ramach programu lekowego: „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J.82)” **pod warunkiem** obniżenia kosztów stosowania leku co najmniej do poziomu kosztów terapii mepolizumabem i wprowadzenia mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego w związku z pozytywną decyzją refundacyjną.

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 reslizumabu (RES) w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach 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 RES+BSC vs MEP+BSC nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących: średniej liczby klinicznych



zaostreń astmy/pacjenta/rok, średniej liczby zaostreń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji oraz czasu do pierwszego zaostrezenia astmy.

Analiza profilu bezpieczeństwa również nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy reslizumabem w porównaniu z mepolizumabem w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych (zgony; utrata pacjentów z badania ogółem; utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia; ciężkie zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane ogółem).

W przypadku subpopulacji pacjentów z astmą ciężką, oporną na leczenie, przy występowaniu cech astmy alergicznej IgE zależnej z współistniejącą eozynofilią, jako komparator można wskazać drugi refundowany obecnie lek biologiczny – omalizumab.

W ramach oceny skuteczności klinicznej reslizumabu z omalizumabem (OMA) wykazano przewagę RES+BSC względem OMA+BSC w zakresie punktów końcowych: ≥ 1 kliniczne zaostrezenie astmy po 48-52 tygodniach leczenia; czas do wystąpienia pierwszego zaostrezenia astmy.

W zakresie analizy bezpieczeństwa, na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego dla 48-52 tygodni leczenia wykazano, że oceniana interwencja jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do omalizumabu w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i zapalenia oskrzeli.

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 reslizumab z terapią alternatywną. Nie odnaleziono również długoterminowych badań obserwacyjnych ani innych prób klinicznych oceniających skuteczność praktyczną i profil bezpieczeństwa reslizumabu na dużej populacji pacjentów w długim horyzoncie czasowym.

Na podstawie oszacowań Agencji koszty stosowania wnioskowanej technologii w porównaniu z mepolizumabem są [] we wszystkich rozpatrywanych wariantach oszacowań niezależnie od perspektywy.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji w zakresie analizy wpływu na budżet płatnika, finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, [] wydatków płatnika publicznego we wszystkich rozpatrywanych scenariuszach niezależnie od perspektywy.

Najnowsze wytyczne kliniczne dotyczące leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej wskazują reslizumab jako jedną z opcji terapeutycznych. Finansowanie leku zostało zarekomendowane pozytywnie w Irlandii, Wielkiej Brytanii, Francji, Niemczech i Kanadzie, natomiast negatywnie odniesiono się do finansowania leku w Szkocji ze względu na brak akceptacji analizy ekonomicznej, przedstawionej przez wnioskodawcę.

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 obniżenie kosztów stosowania leku co najmniej do poziomu kosztów terapii mepolizumabem i zaproponowanie mechanizmu dzielenia ryzyka ograniczającego wydatki płatnika publicznego z tytułu nadmiernego wzrostu populacji względem przedstawionych oszacowań.

Ponadto, zdaniem Agencji, zasadne jest finasowanie wszystkich opcji terapeutycznych stosowanych w terapii pacjentów z różnymi postaciami ciężkiej astmy w ramach jednego programu lekowego. Tym samym Prezes Agencji sugeruje włączenie reslizumabu do funkcjonującego już programu lekowego dla tej grupy pacjentów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Cinqairo (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5909991286200, z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED]
- Cinqairo (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 2,5 ml, EAN: 5909991286081, z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J.82)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Wnioskowano o utworzenie nowej grupy limitowej. [REDACTED]

Problem zdrowotny

Astma należy do chorób heterogenicznych i charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Do głównych objawów choroby 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 reslizumabu: mepolizumab lub benralizumab. W opiniach ekspertów klinicznych wśród technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu astmy ciężkiej wymieniono mepolizumab.

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)”, w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej, finansowana ze środków publicznych w Polsce jest substancja czynna – mepolizumab (produkt leczniczy Nucala). Natomiast w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej w ramach ww. programu lekowego finasowany jest omalizumab (produkt leczniczy Xolair).

Wnioskodawca jako komparatory dla reslizumabu w analizowanym wskazaniu przyjął mepolizumab i omalizumab.

W opinii Agencji, jako podstawowy komparator należy przyjąć mepolizumab, który aktualnie jest stosowany w tej samej populacji, jak wnioskowana. W przypadku niewielkiej części pacjentów z astmą ciężką, oporną na leczenie, przy występowaniu cech astmy alergicznej IgE zależnej z współistniejącą eozynofilią, jako komparator można wskazać drugi refundowany obecnie lek biologiczny – omalizumab.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Cinqero zawiera substancję czynną reslizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne (IgG1, kappa), skierowane przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5). Reslizumab wiąże się swoiście z IL-5 i zakłóca wiązanie się IL-5 z receptorem na powierzchni komórki. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za różnicowanie, dojrzewanie, rekrutowanie i aktywację ludzkich eozynofili. Reslizumab wiąże się z ludzką IL-5 z powinowactwem przy stężeniach pikomolarnych, blokując jej funkcje biologiczne, co prowadzi do zmniejszenia przeżywalności i aktywności eozynofili.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Cinqero jest wskazany w leczeniu uzupełniającym u pacjentów dorosłych, z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego leku ze względu na zapisy programu lekowego dotyczące kryteriów kwalifikacji. Pacjenci kwalifikujący się do ww. programu to osoby dorosłe z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego (RES+BSC) w przypadku wystąpienia [] epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni.

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 reslizumabu w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie z mepolizumabem.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono:

- 2 badania RCT, bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną reslizumabu (RES) stosowanego w skojarzeniu ze standardowym leczeniem przeciwastmatycznym (BSC) z grupą kontrolną stosującą placebo (PLC) w połączeniu z BSC:
- Castro 2015a (NCT01287039). Badanie wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji: skringing: 2-4 tyg.; okres leczenia: 52 tyg., follow-up: 90 dni po zakończeniu 52 tyg. okresu leczenia lub po wczesnym wycofaniu z badania. Liczba pacjentów: grupa RES+BSC: 245, grupa PLC+BSC: 244;

- Castro 2015b (NCT01285323). Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji: skринing: 2-4 tyg.; okres leczenia: 52 tyg., follow-up: 90 dni po zakończeniu 52 tyg. okresu leczenia lub po wczesnym wycofaniu z badania. Liczba pacjentów: grupa RES+BSC: 232, grupa PLC+BSC: 232.
- 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 obserwacji: 3-8 tyg. – faza wstępna, 24 tyg. – faza główna (okres leczenia), 24 tyg. faza główna. Liczba pacjentów: grupa MEP+BSC: 69, grupa PLC+BSC: 66;
 - 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 run-in: 1-4 tyg., okres leczenia: 20 tyg., okres obserwacji: 20-24 tydz. Liczba pacjentów: grupa MEP+BSC: 274, grupa PLC+BSC: 277.

Ryzyko błędu systematycznego ww. badań wg Cochrane zostało ocenione jako niskie we wszystkich analizowanych domenach z wyjątkiem domeny zaślepienie badaczy i pacjentów w przypadku badania MUSCA, gdzie ryzyko oceniono jako nieznanne.

W subpopulacji chorych z astmą alergiczną wnioskodawca przedstawił porównanie reslizumabu z omalizumabem (OMA). Do analizy klinicznej włączono 2 randomizowane badania klinicznych: ETOPA (okres leczenia: 52 tyg., liczba pacjentów: grupa OMA+BSC 115 os., grupa BSC 49 os., publikacje: Ayres 2004, Niven 2008) oraz Hanania 2011 (okres leczenia: 48 tyg., liczba pacjentów: grupa OMA+BSC 427 os., grupa BSC 421 os.) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa OMA.

Ponadto w analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 3 przeglądy systematyczne dla populacji do szerszej niż wnioskowana: Cabon 2017, Wang 2016 oraz Li 2016. Przy czym do opracowań Wang 2016 oraz Li 2016 włączano badania pierwotne dotyczące reslizumabu, niespełniające kryteriów selekcji niniejszego przeglądu. W związku z tym, poniżej przedstawiono wnioski jedynie z przeglądu Cabon 2017, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania anty-interleukin-5 (reslizumabu, mepolizumabu oraz benralizumabu) w leczeniu ciężkiej astmy.

Nie odnaleziono badań dotyczących oceny skuteczności praktycznej reslizumabu.

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

- HR – ang. hazard ratio, iloraz hazardów;
- OR – ang. odds ratio, iloraz szans.

Porównanie pośrednie RES+BSC vs MEP+BSC

Skuteczność kliniczna

W wyniku porównania pośredniego reslizumabu z mepolizumabem u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami we wszystkich punktach końcowych, będących przedmiotem metaanalizy:

- średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok;
- średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji;

- czas do pierwszego zaostrzenia astmy.

Skuteczność leczenia reslizumabem jako terapii dodanej do BSC u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, jest porównywalna (nie gorsza) do terapii mepolizumab+terapia standardowa (BSC).

Bezpieczeństwo

W ramach analizy profilu bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim RES+BSC vs MEP+BSC nie odnotowano znamiennej różnicy statystycznych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- zgony;
- utrata pacjentów z badania ogółem;
- utrata pacjentów z badania: z powodu zdarzeń niepożądanych;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane ogółem.

Profil bezpieczeństwa reslizumabu jako terapii dodanej do BSC u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, jest porównywalny (nie gorszy) do terapii mepolizumab+terapia standardowa (BSC).

Porównanie pośrednie RES+BSC vs OMA+BSC - wyniki dla subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną

Skuteczność kliniczna

Wyniki porównania pośredniego z omalizumabem wykazały przewagę RES+BSC względem OMA+BSC w zakresie:

- wystąpienia ≥ 1 klinicznego zaostrzenia astmy po 48-52 tygodniach leczenia – mniejsza o 39% szansa wystąpienia ww. punktu końcowego w grupie leczonej RES+BSC w porównaniu do OMA+BSC, OR= 0,61 (95% CI: 0,42; 0,90);
- czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy – mniejsze o 27% prawdopodobieństwo względne wystąpienia ww. punktu końcowego w grupie leczonej RES+BSC w porównaniu do OMA+BSC, HR=0,73 (95% CI: 0,54; 0,98).

Analiza pozostałych punktów końcowych nie wykazała znamiennej różnicy statystycznej między ocenianą interwencją a komparatorem.

Bezpieczeństwo

W zakresie analizy bezpieczeństwa, na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego dla 48-52 tygodni leczenia wykazano, że oceniana interwencja (RES+BSC) jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do omalizumabu w zakresie częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem – mniejsza o 42% szansa wystąpienia wskazanego punktu końcowego w grupie leczonej RES+BSC w porównaniu do OMA+BSC, OR=0,58 (95% CI: 0,36; 0,94);
- zapalenia oskrzeli – mniejsza o 66% szansa wystąpienia zapalenia oskrzeli w przypadku stosowania RES+BSC w porównaniu do OMA+BSC, OR=0,34 (95% CI: 0,17; 0,70).

Analiza pozostałych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Porównanie anty-interleukin-5 - wnioski z przeglądu systematycznego Cabon 2017

Autorzy opracowania Cabon 2017 wskazali, że anty-interleukiny-5 (mepolizumab, benralizumab oraz reslizumab) są skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu ciężkiej astmy oraz jej postaci eozynofilowej. Reslizumab okazał się najskuteczniejszą formą leczenia spośród anty-IL-5 w zmniejszaniu liczby zaostrzeń astmy oraz poprawie natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowowej (ang. forced expiratory volume in 1 second, FEV1). Niemniej jednak, autorzy wskazują na brak wyraźnych, znaczących różnic między lekami pod względem skuteczności i bezpieczeństwa z powodu ograniczonej liczby dostępnych badań.

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa RES

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) odnaleziono następujące komunikaty/ostrzeżenia/informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania reslizumabu:

- EMA - informacja związana z bezpieczeństwem terapii reslizumabem: w sierpniu 2016 roku, produkt leczniczy CINQAERO został zamieszczony na liście preparatów objętych dodatkowym monitorowaniem. W grudniu opublikowano dokument przedłużający okres dodatkowej obserwacji reslizumabu;
- FDA - informacja dotycząca reslizumabu (produkt leczniczy Cinqairo w USA oznaczony jest jako Cinqair), gdzie wskazano, że może on powodować poważne zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), włączając reakcje alergiczne, mogące zagrażać życiu. Dodatkowo wskazano, że najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w badaniach klinicznych nad reslizumabem były: reakcja anafilaktyczna, nowotwory oraz ból mięśni.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Cinqairo występujące działania niepożądane obejmują:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):
 - badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi;
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$):
 - zaburzenia układu immunologicznego: reakcja anafilaktyczna;
 - zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból mięśni.

Według ChPL Cinqairo w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u 6 z 1 028 pacjentów (0,6%) otrzymujących 3 mg/kg masy ciała reslizumabu, odnotowano co najmniej jeden nowotwór złośliwy w porównaniu do 2 z 730 pacjentów (0,3%) w grupie placebo. Nowotwory złośliwe obserwowane w grupie pacjentów leczonych reslizumabem miały zróżnicowany charakter i nie odnotowano zgrupowania nowotworów z określonego typu tkanki.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- brak badań RCT bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z komparatorami (mepolizumabem oraz omalizumabem). W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie RES z MEP oraz RES z OMA, którego wiarygodność jest ograniczona z uwagi na charakter samej metody. Stwierdzono heterogeniczność analizowanych badań:

- badania włączone do porównania RES z MEP różniły się pod względem czasu trwania, kryteriów włączenia pacjentów do badań, czasu dokonywania pomiarów punktów końcowych oraz sposobu raportowania wyników i definiowania punktów końcowych;
- badania włączone do porównania RES z OMA różniły się pod kątem populacji uczestniczącej w badaniach - do badań dla omalizumabu kwalifikowano pacjentów z przewlekłą, ciężką, astmą alergiczną, natomiast badania dotyczące reslizumabu uwzględniają pacjentów z astmą eozynofilową w stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego;
- wyniki przeprowadzonego porównania z MEP należy traktować z ostrożnością, że względu na fakt, że porównanie dotyczące skuteczności przeprowadzono w oparciu jedynie o trzy punkty końcowe;
- brak badań oceniających skuteczność praktyczną reslizumabu.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące czynniki:

- brak badań oceniających efektywność kliniczną stosowania reslizumabu w leczeniu uzupełniającym, w populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego w przypadku wystąpienia [redacted] epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni. W związku z powyższym w analizie uwzględniono dane dla populacji szerszej niż wnioskowana, tj. dorośli pacjenci z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego;
- do prób klinicznych dotyczących RES włączano pacjentów z co najmniej 1 epizodem zaostrzenia astmy, nie zaś jak wskazują kryteria włączenia wnioskowanego programu lekowego: [redacted] epizodami zaostrzeń w ciągu ostatniego roku. Jednakże, w badaniach tych średnia liczba zaostrzeń/pacjenta/rok wynosiła 1,9-2,1, a więc w liczbie zbliżonej do wymaganych przy kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

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 reslizumabu. Należy jednak zauważyć, że wyniki dla RES przedstawiono w oparciu o wszelkie dostępne dane, w tym z badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (brak danych dot. wcześniejszej liczby zaostrzeń astmy). Wszystkie ograniczenia związane z heterogenicznością populacji i projektami badań pozostają aktualne. Zatem wnioskowanie na temat wyższości mepolizumabu w porównaniu z reslizumabem jest ograniczone.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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 Cinquaero (reslizumab, RES) z mepolizumabem (MEP) przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów (CMA), zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego „Leczenie reslizumabem ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych (ICD-10 J82)”. Natomiast MEP jest refundowany obecnie w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. Ponadto w ramach uzupełnienia oceny opłacalności ocenianej technologii uwzględniono również omalizumab (OMA).

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

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty leków, nieróżniące koszty podania, kwalifikacji i weryfikacji leczenia oraz koszty diagnostyki.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ramach analizy wrażliwości testowano dwa alternatywne scenariusze [Redacted text block] oraz OMA. [Redacted text block]

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 reslizumabu w porównaniu z mepolizumabem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Jednakże należy zwrócić uwagę na ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania o równorzędnej skuteczności i bezpieczeństwie RES oraz MEP. Zatem przedstawiona analiza minimalizacji kosztów powinna być traktowana z ostrożnością.

Analizę CMA przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. 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. Cena rzeczywista MEP różni się znacznie od ceny z obwieszczenia wykorzystanej przez wnioskodawcę. Cena hurtowa z obwieszczenia wynosi 4 945,75 zł, natomiast rzeczywista cena, oszacowana jako iloraz wydatków NFZ oraz liczby zrefundowanych opakowań, wynosi 2 976,00 zł (czerwiec 2018 r. za Ikar PRO).

Obliczenia własne Agencji

W związku z powyższym ograniczeniem w ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto ww. rzeczywistą cenę mepolizumabu. [redacted]

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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cinqero 100 mg (reslizumab), 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]. Analogicznie, cena dla Cinqero 25 mg wynosi [redacted].

Należy podkreślić, że wnioskodawca kalkulując urzędową cenę zbytu dla opakowania leku Cinqero 100 mg, jako cenę za opakowanie 25 mg przyjmował odpowiednią cenę wnioskowaną. Analogicznie kalkulując cenę urzędową zbytu dla opakowania leku 25 mg, jako cenę za opakowanie 100 mg

przyjmował odpowiednią cenę wnioskowaną. Powyższy sposób kalkulacji urzędowej ceny zbytu budzi zastrzeżenia Agencji.

Natomiast zgodnie z oszacowaniami Agencji uwzględniającymi obydwie prezentacje leku (równy koszt za mg) oraz rzeczywistą cenę MEP (oszacowaną jako iloraz wydatków NFZ oraz liczby zrefundowanych opakowań – 2 976,00 zł) wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cinqaero 100 mg, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (MEP) wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[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 Cinqaero (reslizumab) w ramach proponowanego programu lekowego, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ i pacjenta) z uwagi 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 [REDACTED] w I, [REDACTED] w II, [REDACTED] w III oraz [REDACTED] 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 przypadku:

- [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED];
- [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED].

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych, [REDACTED]. Wykazano, że kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte założenia odnośnie [REDACTED].

Ograniczenia analizy

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

- liczebność populacji docelowej (niepalący, dorośli pacjenci z ciężką, niekontrolowaną eozynofilową astmą, którzy doświadczyli [REDACTED] zaostrzeń w ciągu ostatniego roku) oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych oraz publikacji, w których odsetek osób niepalących wśród chorych z astmą ciężką (Jahnz-Różyk 2014 - 94,79%) oraz odsetek pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, u których wystąpiły, [REDACTED] zaostrzenia choroby w ostatnim roku (Castro 2015 - 41,49%). Tempo włączania do programu lekowego dla reslizumabu przyjęto takie samo jak w przypadku kwalifikacji pacjentów do programu lekowego dla omalizumabu. Oszacowano je na podstawie średniej liczby pacjentów uczestniczącej w programie lekowym w pierwszych czterech latach refundacji omalizumabu, przedstawionej w protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej oraz liczby chorych w Polsce z ciężką astmą alergiczną obliczoną na podstawie danych epidemiologicznych z publikacji Kuna 2014. 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. Ponadto należy zaznaczyć, że liczebność populacji docelowej przyjętej w analizowanym wniosku jest [REDACTED] od liczebności populacji docelowej uwzględnionej we wniosku refeundacyjnym dotyczącym leku Fasentra (benralizumab), będącym ostatnio przedmiotem oceny Agencji. Populacja uwzględniona we wniosku dotyczącym benrolizumabu została oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych i obejmuje dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową. Niemniej jednak wnioskowane wskazanie jest zbliżone wsakaznia dla benrolizumabu. Mając na uwadze powyższe, duże rozbieżności w liczbie pacjentów z ciężką astmą eozynofilową wskazują na niepewność przeprowadzonych oszacowań i mogą przełożyć się na wzrost wydatków płatnika publicznego.
- 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 rzeczywistego kosztu mepolizumabu, istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy mogą być niedoszacowane.

W ramach obliczeń własnych Agencji, w których [REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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

Uwagi do zapisów programu lekowego

Warto zauważyć, że zapisy wnioskowanego programu są w większości zbieżne z zapisami funkcjonującego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45).” – część dotycząca mepolizumabu, w leczeniu astmy eozynofilowej. Najważniejszymi elementami różniącymi oba programy są kryteria włączenia dotyczące poziomu eozynofilii w płwocinie/poziomu eozynofilii we krwi oraz konieczności stosowania średnich/wysokich dawek glikokortykosteroidów.

We wnioskowanym programie lekowym dotyczącym resulizumabu przedstawiono następujące zapisy w odniesieniu do:

- poziomu eozynofilów:
 - zwiększona liczba eozynofilii w płwocinie – poziom eozynofilii : co najmniej 3% ($\geq 3\%$) w płwocinie, w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub w czasie kwalifikacji,
 - lub poziom eozynofili: co najmniej 400 komórek/ μl w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub w czasie kwalifikacji,
- konieczności stosowania średnich/wysokich dawek glikokortykosteroidów:
 - $\geq 1000\text{mcg}$ dipropionianu beklometazonu tj. co najmniej 500 mcg propionianu flutykazonu na dobę) lub jego równowartość (informacja dotycząca innego leku kontrolującego astmę zawarta w innym kryterium włączenia do programu; nie wskazano dokładnie grupy leków).

Natomiast w aktualnie obowiązującym programie lekowym dla mepolizumabu treść zapisów jest następująca w odniesieniu do:

- poziomu eozynofilów:
 - zwiększona liczba eozynofilii w płwocinie – brak zapisu w aktualnym programie lekowym,
 - liczba eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/ μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie,
- konieczności stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów:
 - >1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β -2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny, długo działający bloker receptora muskarynowego).

Ponadto w aktualnym obowiązującym programie lekowym dla mepolizumabu w kryteriach kwalifikacji istnieje zapis dotyczący wykluczenia innych istotnych klinicznie chorób płuc, który nie został ujęty we wnioskowanym programie dla reslizumabu.

Warto podkreślić, iż w przypadku rozbieżności dotyczących liczby eozynofili:

- w badaniach dotyczących reslizumabu kryterium włączenia do badania stanowił poziom eozynofilii we krwi obwodowej $\geq 400/\mu\text{l}$ (w trakcie skringingu), a więc zbieżny z zapisami wnioskowanego programu lekowego dla reslizumabu; biorąc pod uwagę charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych ostatecznie do badań po stronie reslizumabu, poziom eozynofilii we krwi (liczba komórek/ μL) wynosił 696 (768) w badaniu Castro 2015a i 610 (412) w Castro 2015b;
- w rekomendacjach NICE z 2017 r. oraz CADTH z 2017 r. wskazano na liczbę eozynofili we krwi ≥ 400 komórek/ μl ;
- zgodnie z dokumentacją dołączoną do wniosku refundacyjnego eksperci wskazali na niewielką różnicę w poziomie eozynofilii we krwi między kryteriami dla mepolizumabu i reslizumabu, jednak wyniki badań skuteczności leczenia reslizumabu wskazują na poziom co najmniej 400 komórek/ μl , w związku z czym zaproponowano utrzymanie tego zapisu. W przypadku pomiaru eozynofilii w płwocinie, zdaniem jednego z ekspertów klinicznych, ocena eozynofilii w płwocinie jest lepszym wskaźnikiem astmy eozynofilowej, niż eozynofilia krwi obwodowej. Jednakże, jak wskazuje ekspert, badanie płwociny jest trudne technicznie, słabo w Polsce wystandaryzowane i zlecenie jego wykonania może zmniejszyć dostęp do leku.

Eksperti kliniczni, którzy na prośbę Agencji przekazali opinię nt. zapisów wnioskowanego programu lekowego nie wskazali uwag do jego treści. Zdaniem ekspertów wnioskowany program jest podobny do obecnie funkcjonującego programu dla mepolizumabu. Niemniej jednak, jeden z ekspertów klinicznych wskazał na możliwe trudności we włączaniu pacjentów do programu, związane z koniecznością spełnienia wszystkich wymagań.

Mając na uwadze powyższe, zdaniem Agencji zasadne jest połączenie wnioskowanego programu lekowego z aktualnie funkcjonującym programem lekowym dotyczącym terapii pacjentów z różnymi postaciami ciężkiej astmy.

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 Cinquaero (reslizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J.82)”, 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 odnoszące się do postępowania terapeutycznego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej:

- Global Initiative for Asthma (GINA 2018) – międzynarodowe;
- Canadian Thoracic Society (CTS 2017) – Kanada;
- Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR, Serrano 2015) – Hiszpania;

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

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 dokumentów dotyczących leczenia reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych, w tym:

5 pozytywnych:

- National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE 2017 – Irlandia;
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2017 – Wielka Brytania;
- Haute Autorité de Santé, HAS 2017 – Francja;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH 2017 – Kanada;
- Gemeinsame Bundesausschuss/Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, G-BA/IQWiG 2017 – Niemcy;

1 negatywną:

- Scottish Medicines Consortium, SMC 2017 – Szkocja.

W rekomendacjach pozytywnych Cinqero (reslizumab) jest wskazany jako terapia uzupełniająca do leczenia ciężkiej nieodpowiednio kontrolowanej astmy eozynofilowej, pomimo leczenia podtrzymującego za pomocą kortykosteroidów wziewnych o dużej dawce i innego leku. W przypadku rekomendacji refundacyjnych NICE 2017 i CADTH 2017 przedstawiono szczegółowo kryteria stosowania leku, w tym kryteria kliniczne, m.in.: poziom eozynofili we krwi: 400 komórek na mikro litr lub więcej (NICE 2017, CADTH 2017); wystąpienie 3 lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy wymagających układowych kortykosteroidów w ciągu ostatnich 12 miesięcy (NICE 2017); wystąpienie jednego lub więcej klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, uzyskanie co najmniej 1,5 pkt. w ACQ-7, wykazanie odwracalności w teście funkcjonalności płucnej (co najmniej 12 % i 200 ml) (CADTH 2017).

W uzasadnieniu negatywnej rekomendacji SMC 2017 wskazano, iż Cinqero (reslizumab) nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS Scotland. Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna nie uzyskała akceptacji SMC.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Cinqero (reslizumab) jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W sześciu krajach finansowanie Cinqero (reslizumab) jest ograniczone do indywidualnych zgód wydawanych przez ubezpieczyciela, specyficznej populacji pacjentów oraz zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.

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 23.07.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1413.2017.9.MB, PLR.4600.1415.2017.9.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia

refundacją produktów leczniczych: Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5909991286200; Cinqaero (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 2,5 ml, EAN: 5909991286081, w ramach programu lekowego: „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J.82)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 101/2018 z dnia 22 października 2018 roku w sprawie oceny leku Cinqaero (reslizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J.82)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2018 z dnia 22 października 2018 roku w sprawie oceny leku Cinqaero (reslizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J.82)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Cinqaero, (reslizumab) we wskazaniu: Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10: J.82). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.26.2018; data ukończenia: 11.10.2018 r.