



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 44/2021 z dnia 12 kwietnia 2021 roku

w sprawie oceny leku Fasenra (benralizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Fasenra (benralizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz 1 ml, kod GTIN: 05000456059213,*
- *Fasenra (benralizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05000456031516,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J 82)”.*

*Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Fasenra (benralizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz 1 ml, kod GTIN: 05000456059213,*
- *Fasenra (benralizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05000456031516,*

*w ramach jednego wspólnego programu lekowego dla wszystkich leków biologicznych stosowanych w astmie oskrzelowej, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Astma eozynofilowa jest definiowana jako rodzaj (podfenotyp) astmy oskrzelowej cechujący się podwyższoną liczbą eozynofili w krwi obwodowej, indukowanej płwocinie lub materiale pobranym w biopsji oskrzeli, pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek glikokortykosteroidów wziewnych. Eozynofilowy fenotyp astmy jest częściej rozpoznawany u dorosłych pacjentów z astmą o późnym początku niż u dzieci. Średni wiek rozpoznania schorzenia to 25-35 lat. We krwi obwodowej obserwuje się eozynofilię, a u części*



chorych prawidłowy lub umiarkowanie podniesiony poziom IgE. Astma ciężka to taka postać choroby, która wymaga stosowania co najmniej dużych dawek glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych w połączeniu z długo działającym  $\beta$ -agonistą (LABA) lub wymagała stosowania GKS ogólnie przez ponad 50% dni w roku w celu uniknięcia utraty kontroli choroby, lub pozostaje niekontrolowana pomimo zastosowania opisanego powyżej leczenia.

Ciężka postać astmy oskrzelowej wiąże się z poważnymi powikłaniami i złym rokowaniem. Pacjenci, którzy cierpią z powodu ciężkiej niekontrolowanej astmy, doświadczają uporczywych objawów dziennych i nocnych, które istotnie ograniczają ich codzienną aktywność życiową. Częściej też niż chorzy z lżejszymi postaciami astmy doświadczają ciężkich zaostrzeń astmy, częściej wymagają leczenia i hospitalizacji. Również ryzyko zgonu z powodu astmy w tej grupie jest najwyższe. Astma ciężka jest też często przyczyną ciężkich nieodwracalnych zaburzeń wentylacji prowadzących do inwalidztwa oddechowego.

Częstość występowania astmy ciężkiej szacuje się na ok. 5–10% chorych na astmę oskrzelową, a około 5% dorosłych pacjentów z rozpoznaniem astmy oskrzelowej będzie spełniało kryteria eozynofilowego fenotypu choroby. Natomiast cięższy przebieg choroby oraz częstsze zaostrzenia rzutujące na jakość życia pacjentów nie zależą od poziomu eozynofilii.

Aktualnie benralizumab jest finansowany w ramach programu lekowego we wskazaniu: ciężka postać astmy eozynofilowej identyfikowaną poprzez liczbę eozynofilii we krwi od  $\geq 350$  komórek/ $\mu$ l z koniecznością stosowania glikokortykosteroidów. W 2020 roku w ramach tego programu leczonych było 140 pacjentów. Wśród leków biologicznych (immunomodulujących) objętych refundacją w Polsce wyróżnia się omalizumab, mepolizumab i benralizumab. Wszystkie trzy technologie są dostępne w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”. [redacted]

[redacted] nie mogą być aktualnie leczeni za pomocą mepolizumabu lub benralizumabu, gdyż są one dostępne w ramach powyższego PL dla chorych z eozynofilią  $\geq 350$ komórek/ $\mu$ l. [redacted]

[redacted] Pacjenci z wnioskowanej populacji mogą zostać poddani leczeniu omalizumabem, jeśli jednocześnie rozpoznano u nich astmę alergiczną IgE zależną i spełniane są pozostałe kryteria włączenia do leczenia omalizumabem w ramach PL.

### Dowody naukowe

Odnaleziono cztery badania z randomizacją, porównujące efektywność kliniczną benralizumabu z grupą kontrolną, stosującą standardowe leczenie przeciwastmatyczne (SoC): ANDHI (publikacja Harrison 2020), SIROCCO (publikacja Bleecker 2016), CALIMA (publikacja FitzGerald 2016) oraz ZONDA (publikacja Nair 2017). Odnaleziono także publikację opisującą badanie z randomizacją BORA (Busse 2018), w którym pacjenci z grup benralizumabu badań SIROCCO, CALIMA oraz ZONDA kontynuowali leczenie w ramach przypisanych grup, a pacjenci z grupy placebo zostali poddani randomizacji do grup benralizumabu. Dodatkowo, odnaleziono 6 publikacji prezentujących dodatkowe analizy dla badań SIROCCO oraz CALIMA: Bleecker 2018, Chipps 2018, O'Quinn 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017 oraz Mathur 2020, a także 2 publikacje w których przedstawiono zintegrowane analizy badań podstawowych oraz ich fazy wydłużonej (publikacja Bourdin 2019 oraz FitzGerald 2019). W wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych zidentyfikowano również doniesienie Lugogo 2018, prezentujące dodatkowe wyniki do badania ZONDA, oraz doniesienia Canonica 2020 oraz Kreindler 2020). Poza tym odnaleziono badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: Padilla-Galo 2020.

Wyniki porównania BEN vs. SoC dla poszczególnych punktów końcowych prezentowały się następująco:

- zaostrzenia astmy (AER) –BEN istotnie statystycznie zmniejszyła roczną częstość zaostrzeń (za wyjątkiem populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do leczenia omalizumabem, cechującą się eozynofilią < 300 komórek/ $\mu$ l);

- zmiana FEV1(mierzonej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela)– wyniki świadczyły o podobnej skuteczności obu technologii – różnica w średniej zmianie FEV1pomiędzy nimi nie była istotna statystycznie dla wszystkich opisywanych podgrup populacji BEN;
- kontrola objawów astmy –kwestionariusz ACQ (ang. Asthma Control Questionnaire) –leczenie benralizumabem wiązało się z istotną poprawą wyniku kwestionariusza ACQ-6w porównaniu do terapii kontrolnej w populacji ogólnej BEN, spełniającej kryteria leczenia omalizumabem. W pozostałych przypadkach nie odnotowano różnicy istotnej klinicznie,

*pomimo iż obserwowano liczbowo większą poprawę wyniku kwestionariusza ACQ-6 (zmniejszenie wyniku) w stosunku do leczenia standardowego;*

- *ocena jakości życia –kwestionariusz AQLQ (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire) –w przypadku zmian wyniku kwestionariusza AQLQ dla podgrupy BEN z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/ $\mu$ l (+ spełnianie kryteriów leczenia OMA) obserwowano nieznaczne pogorszenie wyniku oceny jakości życia wobec grupy standardowej terapii, ale różnice te nie były znamienne statystycznie. Istotności statystycznej nie osiągnęły także różnice w wynikach kwestionariusza AQLQ pomiędzy pozostałymi podgrupami BEN a standardową terapią;*
- *zmniejszenie zużycia doustnych kortykosteroidów –po stronie benralizumabu zarówno w grupie otrzymującej benralizumab, jaki i standardową terapię, obserwowano zmniejszenie zużycia OCS. Wynik nie był istotny statystycznie;*
- *zakończenie terapii doustnymi kortykosteroidami –prawdopodobieństwo zakończenia terapii OCS po zastosowaniu benralizumabu było liczbowo większe wobec terapii standardowej (RB = 1,42), ale nie obserwowano statystycznie istotnych efektów.*

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego u osób dorosłych z ciężką postacią astmy oskrzelowej: polskie (PTA) z 2019 r., ogólnoświatowe (GINA) z 2020 oraz (ERS/ATS) z 2020, australijskie (NACA) z 2020, nowozelandzkie (ARFNZ) z 2020, brytyjskie (BTS/SIGN) z 2019 oraz kanadyjskie (CTS) z 2017 roku. Leczenie biologiczne wskazywane jest jako terapia dodatkowa (add-on) leczenia ciężkiej postaci astmy oskrzelowej. Benralizumab, mepolizumab i reslizumab (przeciwciała anty-IL5) były wskazywane jako skuteczne terapie w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej. W wytycznych na ogół nie podawano progów odcięcia poziomu eozynofilii we krwi obwodowej, które predysponowałyby do wdrożenia leczenia konkretną cząsteczką. We wspólnym stanowisku towarzystwa europejskiego oraz amerykańskiego (ERS/ATS 2020) oraz w rekomendacjach kanadyjskich (CTS 2017) odniesiono się do progowego poziomu eozynofilii we krwi ( $\geq 300/\mu\text{l}$  eozynofilii we krwi obwodowej), przy którym zastosowany benralizumab w znaczącym stopniu przyczynił się do redukcji liczby zaostrzeń astmy. Należy jednak zwrócić uwagę, że w wytycznych ERS/ATS 2020 sugeruje się, że określony poziom eozynofilii we krwi  $\geq 300/\mu\text{l}$  dla benralizumabu nie jest bezwzględnym progiem odpowiedzi na leczenie, ponieważ korzyści kliniczne można nadal obserwować u pacjentów z wynikami poniżej tej wartości.

#### Problem ekonomiczny

[redacted] Oszacowany ICUR dla porównania benralizumab vs leczenie standardowe, z perspektywy NFZ i 154,2 tys. PLN/QALY w wariacie z RSS, [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### Główne argumenty decyzji

*Aktualnie są finansowane trzy leki biologiczne w leczeniu astmy oskrzelowej. Aktualnie każdy lek ma nieco inne wskazania i są one finansowane w ramach osobnych programów lekowych, pomimo praktycznie tego samego mechanizmu działania i braku istotnych różnic w wynikach leczenia. W tej sytuacji racjonalnym byłoby włączenie tych leków do jednego programu lekowego.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.2.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Fasentra (benralizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)”, data ukończenia: 01.04.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB.