



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 124/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku

w sprawie oceny leku Nucala (mepolizumab) kod EAN:
5909991246617, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej
astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909991246617, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82.0)”, gdyż brak jest przekonujących danych klinicznych o długoterminowej efektywności i nie jest efektywna kosztowo.

W opinii Rady Przejrzystości modyfikacji wymaga również część zapisów programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia i/lub wyłączenia chorych w oparciu o nie w pełni czuły i swoisty we wnioskowanym wskazaniu parametr, jakim jest liczba eozynofili we krwi, a także o wyniki badań spirometrycznych. Mało precyzyjne są również zapisy odnoszące się do wykluczenia zakażeń pasożytniczych u pacjentów kwalifikowanych do programu.

Uzasadnienie

*Astma eozynofilowa charakteryzuje się podwyższonym poziomem eozynofili w materiale uzyskanym na drodze w biopsji oskrzelowej lub w płwocinie, pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek wziewnych kortykosteroidów. Liczba eozynofili w morfologii krwi nie jest wskaźnikiem wystarczająco czułym i swoistym w diagnostyce tego typu astmy. Znane są przypadki chorych z naciekami eozynofilowymi w oskrzelach przy prawidłowej liczbie krwinek kwasochłonnych we krwi obwodowej. Chorzy na astmę eozynofilową o wiele rzadziej są uczuleni na wziewne alergenów w porównaniu do innych fenotypów astmy. Mimo to u wielu pacjentów stwierdza się podwyższony poziom IgE. Może to być związane z nadwrażliwością na tzw. „ukryte alergenów” takie jak superantygenny wytwarzane przez bakterie *Staphylococcus aureus*. Inną charakterystyczną cechą fenotypu astmy eozynofilowej jest występowanie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, które jest silnie skorelowane z podwyższonym poziomem eozynofili we krwi. Pacjentów z fenotypem astmy*



eozyofilowej cechuje niska jakość życia, zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zaostrzeń lub konieczność przewlekłego doustnego stosowania kortykosteroidów.

Technologia będąca przedmiotem wniosku o refundację i ustalenie urzędowej ceny jej zbytu jest nieefektywna kosztowo, czego nie rekompensuje proponowany instrument dzielenia ryzyka przy proponowanej cenie zbytu. Rzutować to może również na nieuzasadniony z punktu widzenia korzyści zdrowotnych wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie we wnioskowanym wskazaniu.

Ze względu na nowatorski charakter wnioskowanej technologii nie jest ona dotychczas objęta refundacją w żadnym z państw UE, wymaga dalszych analiz profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza pod kątem skutków klinicznych po przerwaniu stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, a także analiz efektywności kosztowej w dłuższej perspektywie czasowej leczenia.

Obecnie poza leczeniem standardowym przewidzianym w rekomendacjach i wytycznych we wnioskowanym wskazaniu możliwe jest włączenie chorych do programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J 45.0) omalizumabem (program lekowy B.44). W praktyce klinicznej zwraca się uwagę na możliwość kwalifikowania poszczególnych pacjentów zarówno do grupy oznaczonej kodem ICD-10 J45, jak i ICD-10 J82. Wskaźniki częstości występowania astmy eozynofilowej w grupie chorych z ciężkimi objawami astmy odpornej na leczenie kortykosteroidami nie są dokładnie określone, ale na podstawie obserwacji klinicznych można ocenić, że jest to w tej grupie około 30% przypadków. Powoduje to trudności w precyzyjnym przewidywaniu populacji docelowej objętej leczeniem w ramach wnioskowanego programu lekowego, czego dodatkowym dowodem są różnice w oszacowaniu tej populacji w opiniach ekspertów, zwracających jednocześnie uwagę, że w Polsce nie ma zarejestrowanych badań dotyczących występowania eozynofilii u chorych na astmę.

Korzyścią wynikającą ze stosowania mepolizumabu (MEPO) może być u części chorych zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów bądź innych leków stosowanych w leczeniu astmy. Obecnie chorzy są leczeni we wnioskowanym wskazaniu w oparciu przede wszystkim o wytyczne GINA 2016. Wskazuje się w nich na możliwość stosowania mepolizumabu w ramach 5 stopnia intensywności terapii u pacjentów w wieku powyżej 12 r. ż. W wytycznych tych nie zawarto szczegółowych zaleceń dotyczących stosowania wnioskowanej technologii. Z dostępnych źródeł wynika jednak, że stosowanie mepolizumabu powoduje znamienne statystycznie spadek częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w stosunku do grupy kontrolnej, lecz porównywalnie w stosunku do omalizumabu (OMA). MEPO statystycznie znamienne zmniejsza

natomiast ryzyko klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu pośrednim z OMA. Kontrola objawów astmy na podstawie oceny zmian punktacji wg kwestionariusza ACQ jest z kolei lepsza podczas stosowania OMA.

Podczas analizy doniesień naukowych dotyczących leczenia mepolizumabem zwraca uwagę ograniczona liczba danych długookresowych związanych z bezpieczeństwem dawki 100 mg podawanej we wstrzyknięciu podskórnym, a także ograniczona liczba danych na temat bezpieczeństwa stosowania leku Nucala u osób starszych. W jednym z opublikowanych badań zaobserwowano, że zaprzestanie stosowania MEPO wiązało się ze wzrostem liczby eozynofili we krwi wkrótce po zakończeniu leczenia; w ciągu 6 miesięcy liczba eozynofili osiągała wartości sprzed badania. Częstość występowania ciężkich zaostrzeń również znacząco wzrosła w grupie uprzednio stosującej MEPO i po 12 miesiącach obserwacji była wyższa w grupie MEPO w porównaniu do placebo, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Wzrost zaostrzeń w okresie od 3 do 6 miesiąca po zakończeniu badań z mepolizumabem została poprzedzona wzrostem eozynofili zarówno w płwocinie jak i we krwi, co może sugerować korelację pomiędzy zaostrzeniami a stężeniem eozynofili. Stwierdzono także zwiększenie nasilenia objawów astmy w grupie pacjentów wcześniej leczonych MEPO. Autorzy badania podkreślają wprawdzie, że jest mało prawdopodobne występowanie zjawiska „rebound” po stosowaniu mepolizumabu z powodu braku korelacji pomiędzy nasileniem objawów astmy, a innymi parametrami klinicznymi lub biologicznymi (liczba eozynofili), lecz wymaga to dalszych obserwacji.

Niezależnie od oceny możliwości wystąpienia działań niepożądanych mała liczba obserwacji długookresowych rzutuje również na możliwość miarodajnej kalkulacji kosztów leczenia z zastosowaniem MEPO w dłuższej perspektywie czasowej. Choć znaleziono w jednej rekomendacji refundacyjnej (CADTH 2016) zalecenie stosowania MEPO jako terapii dodanej do terapii standardowej, to nawet w tej rekomendacji wykazano, że nie jest to postępowanie efektywne kosztowo. Podobna konstatacja znajduje się w negatywnej rekomendacji NICE 2016, choć rekomendację tę należy traktować jako tymczasową wobec nie zakończonego jeszcze w jej ramach procesu konsultacji. Nucala nie jest refundowana z żadnym krajem UE i EFTA uwzględnionym we wniosku refundacyjnym.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

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 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4351.31.2016 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 82.0)”. Data ukończenia: 18 listopada 2016 r.