



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Nucala (mepolizumab)

we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej
(choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.68.2019

Data ukończenia: 4 września 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (GlaxoSmithKline Trading Services Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GlaxoSmithKline Trading Services Limited 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GlaxoSmithKline Trading Services Limited.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GKS	Glikokortykosteroidy
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
Nd	Nie dotyczy
PCDS	Primary Care Dermatology Society
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2019 r., poz. 784)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2019 r., poz. 1373)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Technologia wnioskowana	10
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	11
6. Analiza kliniczna	12
6.1. Opis metodyki.....	12
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	12
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	13
6.3. Wyniki.....	13
6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	13
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	16
8. Konkurencyjność cenowa	17
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	18
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	19
11. Piśmiennictwo	21
12. Załączniki.....	22
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	22
12.2. Diagram selekcji badań	23

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

12.08.2019 r., znak pisma: PLD.46434.3060.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Nucalea (mepolizumab), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiolka á 100 mg
- Wnioskowane wskazanie:
 - eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ /3 mies. (3 podania) – ██████████ /1 fiolka*

*w niniejszym raporcie wartość netto określoną w zleceniu MZ przyjęto jako wartość hurtową brutto wnioskowanej technologii, stanowiącej limit finansowania, ██████████

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 12.08.2019 r., znak PLD.46434.3060.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 12.08.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nucala (mepolizumab) we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3).

Lek Nucala zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. W związku z powyższym analizowane wskazanie stanowi wskazanie off-label. Z dodatkowych informacji przekazanych w zleceniu MZ wynika, iż wniosek dotyczy terapii prowadzonej po zastosowaniu: hydroksychlorochiny, dapsonu, doksacykliny oraz prednizonu.

Produkt leczniczy Nucala był już przedmiotem oceny Agencji w 2016 r. w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J45)”. Zlecenie dotyczyło wskazania rejestracyjnego. Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były negatywne. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. lek jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0)” oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45).

Problem zdrowotny

Eozynofilowe zapalenie tkanki łącznej (choroba Wellsa) to rzadka choroba zapalna skóry o nieznannej etiologii. W literaturze zostało opisanych mniej niż 200 przypadków choroby Wellsa.

Technologie alternatywne

Odnalezione doniesienia literaturowe wskazują, iż terapia immunosupresyjna stanowi podstawę leczenia zespołu Wellsa. Terapią pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy stosowane miejscowo lub systemowo. W przypadku niepowodzenia terapii GKS wskazuje się na stosowanie cyklosporyny, dapsonu oraz antybiotyków tetracyklinowych, które jak wynika z informacji załączonych do zlecenia MZ były już stosowane w terapii pacjenta objętego wnioskiem.

W pojedynczych przypadkach opisano zastosowanie z powodzeniem takrolimusu, interferonu alfa, adalimumabu (inhibitor TNF alfa), sulfasalazyny, hydroksychlorochiny oraz azatiopryny. Jednocześnie należy zauważyć, iż nie odnaleziono wytycznych i zaleceń klinicznych potwierdzających ich zastosowanie.

W związku z powyższym, jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. best supportive care).

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu w ocenianej populacji.

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o dowody niższej wiarygodności, tj. opisy przypadków przedstawione w publikacji Herout 2017 oraz Terhorst 2017. Jednocześnie opis przypadku w publikacji Terhorst 2017 dostępny jest jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Powyższe badania dotyczą łącznie dwóch osób dorosłych z zespołem Wellsa, u których rozpoczęto leczenie mepolizumabem ze względu na wystąpienie współistniejącej astmy eozynofilowej. Po podaniu mepolizumabu obserwowano całkowite ustąpienie zmian skórnych oraz normalizację eozynofilii.

Bezpieczeństwo

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu przedstawiono jedynie w publikacji Herout 2018. Wskazano na brak zdarzeń niepożądanych podczas 12 miesięcznego okresu obserwacji.

Zgodnie ChPL Nucala do działań niepożądanych mepolizumabu występujących bardzo często należą bóle głowy. Jako często występujące działanie niepożądane wskazano: zapalenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie gardła, reakcje nadwrażliwości, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból w nadbrzuszu, wyprysk, ból pleców, reakcje związane z podawaniem leków, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Koszt dla płatnika publicznego refundacji 3 miesięcy terapii (3 fiołki) lekiem Nucala jednego pacjenta wyniesie ok. 14,84 tys. zł przy uwzględnieniu kosztu zgodnego z Obwieszczeniem MZ. Przy przyjęciu średniej ceny na podstawie danych z portalu IKAR pro koszt ten wynosiłby 8,96 tys. zł.

Wydatki płatnika publicznego przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej (40 osób) będą leczeni przez 12 miesięcy lekiem Nucala wyniosą od ok. 1,44 mln zł do ok. 2,37 mln zł odpowiednio przy uwzględnieniu średniej ceny na podstawie danych z portalu IKAR pro i przyjęciu ceny z Obwieszczenia MZ.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 12.08.2019 r., znak PLD.46434.3060.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 12.08.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Nucala (mepolizumab), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiolka á 100 mg

we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3).

Lek Nucala zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. W związku z powyższym analizowane wskazanie stanowi wskazanie off-label.

Z dodatkowych informacji przekazanych w zleceniu MZ wynika, iż pacjent leczony był dotychczas hydroksychlorochiną, dapasonem, doksacykliną oraz prednizonem.

Brak jest ocen Agencji dla innych produktów leczniczych w przedmiotowym wskazaniu.

Produkt leczniczy Nucala był już przedmiotem oceny Agencji w 2016 r. w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J45)”. Zlecenie dotyczyło wskazania rejestracyjnego. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były negatywne. W uzasadnieniu stanowiska i rekomendacji wskazano przede wszystkim na niewystarczające dowody dotyczące efektywności klinicznej w populacji objętej wnioskowanym programem, brak efektywności kosztowej oraz na liczne ograniczenia wpływające na wiarygodność analiz. Niemniej zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. lek jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0)” oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45).

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Eozynofilowe zapalenie tkanki łącznej (choroba Wellsa, eosinophilic cellulitis) to rzadka choroba zapalna skóry (ICD-10: L98.3).

Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza choroby Wellsa są nieznane.

Wydaje się, że eozynofilowe zapalenie tkanki łącznej może stanowić reakcję nadwrażliwości na niektóre czynniki (np. ukąszenia owadów, niektóre leki, szczepionki, przebyte infekcje) czy też współwystępować z niektórymi chorobami nowotworowymi, hematologicznymi i autoimmunologicznymi.

[Weins 2016]

Epidemiologia

W literaturze zostało opisanych mniej niż 200 przypadków choroby Wellsa. Zgodnie z danymi NFZ w 2016 r. zrealizowano świadczenia na rzecz 33 pacjentów z zespołem Wellsa, w 2017 r. dla 30, natomiast w 2018 dla 40 chorych.

[Sinno 2012, Dane NFZ AOTMiT]

Obraz kliniczny

Objawy występujące w pierwszej fazie tj. obrzęk, gorączka, skórne zmiany rumieniowe lub pokrzywkowe, są niecharakterystyczne i mogą przypominać zapalenie skóry o podłożu bakteryjnym, jednakże nie ustępują one po zastosowaniu antybiotykoterapii. W późniejszej fazie mogą rozwijać się zmiany twardzinopodobne. W materiale histopatologicznym charakterystyczna jest infiltracja eozynofili. Eozynofilia występuje w około 50% przypadków.

[Weins 2016]

Leczenie

Jeśli został zidentyfikowany czynnik wywołujący eosinophilic cellulitis, za najskuteczniejszą formę terapii przyjmuje się wyeliminowanie tego czynnika lub leczenie choroby podstawowej.

Terapie stosowane w chorobie Wellsa mają charakter immunosupresyjny.

Terapią pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy stosowane miejscowo (w przypadku nielicznych zmian skórnych) lub systemowo (w przypadku ostrego przebiegu choroby lub braku odpowiedzi na leczenie miejscowe). Długotrwała terapia prednizolonem może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych m.in. cukrzycy, nadciśnienia, nieżytu żołądka. W połączeniu z GKS stosowano leki antyhistaminowe w celu ograniczenia świądu.

W przypadku niepowodzenia terapii prednizolonem lub nietolerancji GKS przez pacjenta z powodzeniem stosowano cyklosporynę oraz dapson. Połączenie cyklosporyny lub dapsonu z prednizolonem pozwalało na zmniejszenie dawki GKS i ograniczenie działań niepożądanych.

W pojedynczych przypadkach opisano zastosowanie z powodzeniem takrolimusu, interferonu alfa, adalimumabu (inhibitor TNF alfa), sulfasalazyny, fotochemioterapii (PUVA), hydroksychlorochiny oraz azatiopryny.

Objawy w chorobie Wellsa mają tendencję do samo ustępowania po 4-5 tygodniach, w związku z czym rzeczywista efektywność opisanych terapii może być trudna w ocenie. Włączenie farmakoterapii jest jednak konieczne ze względu na nawrotowy charakter choroby.

[Räðler 2016]

Rokowanie

Rokowania pacjentów z zespołem Wellsa są dobre. Objawy zwykle ustępują w ciągu tygodni lub miesięcy po zastosowaniu leczenia miejscowego. Niemniej jednak, długotrwałe leczenie systemowe może być konieczne w przypadku wystąpienia rozległych, nawracających i opornych na leczenie zmian.

[Räβler 2016]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Nucala proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. á 100 mg, kod EAN 5909991246617 Nucala proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 fiol. á 100 mg, kod EAN 05909991246624
Kod ATC	R03DX09, leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych
Substancja czynna	Mepolizumab
Wnioskowane wskazanie	Eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (kod ICD-10: L98.3)
Dawkowanie	100 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie.
Droga podania	Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Mepolizumab hamuje aktywność biologiczną IL-5, już w stężeniach nanomolarnych, poprzez blokowanie wiązania się IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni komórki eozynofila, hamując w ten sposób przekazywanie sygnału IL-5 i ograniczając wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili.

Źródło: ChPL Nucala, Zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 02.12.2015, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie uzupełniające u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, co oznacza, iż produkt podlegający dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Źródło: ChPL Nucala

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia, ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii mepolizumabem u pacjentów z zespołem Wellsa.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi od ankietowanych ekspertów klinicznych.

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania mepolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.08.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z eozynofilowym zapaleniem tkanki podskórnej (choroba Wellsa)

Interwencja: mepolizumab (Nucala)

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. Zdecydowano, iż w przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowane będą badania z najwyższego stopnia dowodów naukowych.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, badań RCT, lub badań obserwacyjnych dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu w ocenianej populacji.

Ze względu na rzadkie rozpowszechnienie choroby Wellsa w populacji i ograniczoną dostępność badań dla mepolizumabu w tym wskazaniu, zdecydowano o włączeniu do analizy klinicznej również wyników dostępnych w postaci abstraktu konferencyjnego.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego włączono 2 opisy przypadków, w których przedstawiono przebieg leczenia z zastosowaniem mepolizumabu u pacjentów z chorobą Wellsa: Herout 2018 (dostępny w publikacji pełnotekstowej) oraz Terhorst 2017 (dostępny w postaci abstraktu konferencyjnego).

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę uwzględnionych w AKL badań.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Charakterystyka badań opisowych włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjenta
Herout 2018 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak inf.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Brak inf.</i>	Typ badania: opis przypadku Interwencja: mepolizumab w dawce 100 mg podskórnie, raz na 4 tyg. Okres obserwacji: 12 miesięcy	34-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym eozynofilowym zapaleniem tkanki podskórnej (choroba Wellsa) oraz współistniejącą astmą z eozynofilią krwi obwodowej. Wcześniejsze leczenie: glikokortykosteroidy (prednizolon) w terapii systemowej
Terhorst 2017 (abstrakt konwencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak inf.</i>	Typ badania: opis przypadku Interwencja: mepolizumab w iniekcjach podskórnych Okres obserwacji: brak informacji	74-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym eozynofilowym zapaleniem tkanki podskórnej (choroba Wellsa) uprzednio leczony przez okres 8 lat z powodu występujących zmian skórnych. W momencie rozpoczęcia leczenia

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjenta
<p><u>Konflikt interesów:</u> Brak inf.</p>		<p>mepolizumabem obserwowano współistniejącą astmę eozynofilią. Pacjent był wielokrotnie hospitalizowany z powodu bardzo intensywnego świądu.</p> <p>Wcześniejsze leczenie: leki przeciwhistaminowe, dapson, systemowe i miejscowe glikokortykosteroidy, fototerapia, metotreksat, cyklosporyna. Brak odpowiedzi na leczenie lub wystąpienie działań niepożądanych były przyczyną przerwania terapii.</p>

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- Nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu w ocenianej populacji.
- Nie odnaleziono dowodów przedstawiających porównanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z innym aktywnym leczeniem.
- Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o dowody niższej wiarygodności, tj. opisy przypadków z publikacji Herout 2017 oraz Terhorst 2017. Jednocześnie opis przypadku w publikacji Terhorst 2017 dostępny jest jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.
- U pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem Wellsa, przedstawionych we włączonych opisach przypadków, leczenie mepolizumabem rozpoczęto ze względu na współwystępowanie astmy eozynofilowej. Należy zauważyć, iż stosowanie mepolizumabu w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową stanowi wskazanie rejestracyjne i lek jest refundowany w Polsce w tym wskazaniu w ramach programu lekowego.
- Brak jest potwierdzonych, szczegółowych danych w zakresie bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu w ocenianej populacji.

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Odnaleziono dwa badania opisowe dotyczące łącznie dwóch osób dorosłych z zespołem Wellsa, u których rozpoczęto leczenie mepolizumabem ze względu na wystąpienie astmy eozynofilowej. Po podaniu mepolizumabu obserwowano całkowite ustąpienie zmian skórnych oraz normalizację eozynofilii, stanowiących objawy zespołu Wellsa.

Szczegółowy opis wyników leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa – choroba Wellsa

Badanie	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Herout 2018	<ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii leczenia zastosowano gl kortykosteoidy systemowe. Uzyskano odpowiedź na leczenie. Niemniej, w przypadku próby stopniowego zmniejszania ich dawki obserwowano nawrót objawów. • Po 2 miesiącach od rozpoczęcia terapii mepolizumabem obserwowano całkowite ustąpienie zmian skórnych związanych z zespołem Wellsa oraz znaczącą poprawę w zakresie kontroli objawów astmy. • W trakcie 12 miesięcznego okresu obserwacji nie obserwowano objawów choroby. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak zdarzeń niepożądanych podczas 12 miesięcznego okresu obserwacji.
Terhorst 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Po dwóch iniekcjach mepolizumabu w dawce 100 mg odnotowano znaczącą poprawę w zakresie redukcji zmian skórnych. W następnych tygodniach obserwowano całkowite ustąpienie świądu oraz poprawę jakości życia zależną od nasilenia dolegliwości skórnych. • Po trzech podaniach leku obserwowano całkowite ustąpienie zmian skórnych. 	<p>Nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu.</p>

Badanie	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<ul style="list-style-type: none"> Normalizację eozynofilii osiągnięto po pierwszym podaniu leków. W trakcie czasowego przerwania leczenia nastąpił nawrót objawów. Poprawę osiągnięto po wznowieniu terapii mepolizumabem. 	

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Nucala:

Do działań niepożądanych mepolizumabu występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą bóle głowy.

Do działań występujących często ($\geq 1/100$) należą: zapalenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie gardła, reakcje nadwrażliwości, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból w nadbrzuszu, wyprysk, ból pleców, reakcje związane z podawaniem leków, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka.

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

Podczas leczenia mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą lub zaostrzenia astmy.

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności specyficzne dla choroby (eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej) na podstawie ChPL Nucala:

Najczęstszymi objawami opisywanymi w raportach dotyczących niealergicznym układowym reakcji związanych z podawaniem leków były: wysypka, zaczerwienienie skóry i ból mięśni. Objawy te były zgłaszane rzadko i u <1% pacjentów otrzymujących podskórnie mepolizumab w dawce 100 mg. Niemniej jednak, może to stanowić zagrożenie zaostrzenia objawów choroby Wellsa.

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo, częstość występowania miejscowych reakcji w miejscu podskórnego wstrzyknięcia mepolizumabu w dawce 100 mg i placebo wynosiła odpowiednio 8% i 3%. Reakcje te były łagodne do umiarkowanych i w większości ustępowały w ciągu kilku dni. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały głównie na początku leczenia oraz w ciągu pierwszych 3 wstrzyknięć ze zmniejszającą się ilością przy kolejnych wstrzyknięciach. Najczęściej zgłaszane objawy obejmowały ból, rumień, obrzęk, świąd i pieczenie.

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Nucala (mepolizumab) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

Tabela 5. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Nucala wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2777
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2171
Zarażenia i zakażenia	1783
Zaburzenia układu nerwowego	1140
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1079
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1004
Urazy, zatrucia i pow. kłania proceduralne	980
Zaburzenia wyników badań	820

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	694
Zaburzenia układu immunologicznego	329
Zaburzenia psychiczne	321
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	309
Zaburzenia naczyń	285
Zaburzenia pracy serca	241
Choroby oczu	233
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	184
Funkcjonowanie społeczne	154
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	152
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	104
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	103
Zaburzenia ucha i błędnika	89
Zaburzenia endokrynologiczne	52
Kwestie związane z produktem	41
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	41
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	30
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	19
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	13

Źródło: baza Vigibase (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 29.08.2019

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Nucala na stronach URPL.

EMA

W dniu 26 lipca 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną opinię dot. rozszerzenia wskazania do stosowania produktu Nucala w przypadku astmy eozynofilowej o grupę pacjentów pediatrycznych (powyżej 6 r.ż.) (EMA 2018).

FDA

12 grudnia 2017 roku FDA zaaprobowало rozszerzenie wskazania do stosowania mepolizumabu o eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (zespół Churga i Strauss; rzadka choroba autoimmunologiczna). Zalecana dawka w tym wskazaniu wynosi 300 mg (jako 3 osobne wstrzyknięcia po 100 mg) podawana w odstępach 4-tygodniowych (FDA 2017).

W 2016 roku zaktualizowano charakterystykę produktu Nucala w ramach rozdziału *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*, dodając informację o możliwości wystąpienia anafilaksji jako reakcji nadwrażliwości (FDA 2016).

3 maja 2018 roku FDA opublikowało przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Nucala w populacji pediatrycznej uzyskanych w okresie rejestracyjnym. Nie zidentyfikowano istotnych, nowych zagrożeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu Nucala u pacjentów pediatrycznych (FDA 2018).

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Nucala obejmuje leczenie uzupełniające dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Według Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) ryzyko związane ze stosowaniem mepolizumabu w powyższym wskazaniu jest niskie a stosunek korzyści do ryzyka został uznany za pozytywny (EPAR Nucala).

Jednocześnie, należy zauważyć, iż ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniu rejestracyjnym nie znajduje zastosowania w niniejszym wskazaniu, ze względu na fakt, iż stanowi ono wskazanie pozarejestracyjne.

8. Konkurencyjność cenowa

Koszt terapii według informacji zawartych w zleceniu MZ oraz informacji uzupełniającej do zlecenia obejmuje podanie podskórne 3 fiolek leku Nucala w dawce 100 mg co 4 tygodnie w ciągu 3 miesięcy (3 podania). W ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia dla wariantu ceny leku Nucala przyjętej na podstawie aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 30.08.2019 roku oraz średniej ceny oszacowanej na podstawie danych z portalu IKAR pro dla okresu wrzesień 2018 – marzec 2019.

Koszt 3-miesięcznej terapii (3 fiolek) mepolizumabem dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg zlecenia MZ wyniesie ok. 14,84 tys. zł brutto. Przy uwzględnieniu ceny średniej oszacowanej na podstawie danych z portalu IKAR pro koszt refundacji leku wyniesie ok. 8,98 tys. zł brutto.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty terapii w 2 wariantach cenowych.

Tabela 6. Koszty terapii mepolizumabem wg cen na podstawie zlecenia MZ, Obwieszczenia MZ oraz na podstawie danych z portalu Ikar pro dla okresu wrzesień 2018 – marzec 2019.

Dane kosztowe	Nucala (mepolizumab) [zł brutto]	
	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ	Koszt wg IKAR pro
Koszt opakowania (CHB)	1 fiołka	
	4 945,75	2 991,84
Koszt 3-mies. terapii	3 mies. – 3 fiołki	
	14 837,25	8 975,52

CHB – cena hurtowa brutto

Uwaga analityka: Wyniki przeprowadzonego oszacowania wskazują na znaczące różnice w kosztach w zależności od przyjętego wariantu cenowego. Niższe koszty oszacowano na podstawie cen z komunikatów DGL (dane z portalu IKAR pro), co wynikać może przede wszystkim z wynegocjowanego instrumentu podziału ryzyka dla leku mepolizumab stosowanego we wskazaniu refundacyjnym.

Analiza danych pochodzących z przeglądu systematycznego dotyczącego leczenia choroby Wellsa, wykazała iż brak jest aktywnych terapii alternatywnych dla stosowania produktu mepolizumab we wskazaniu określonym w zleceniu MZ.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt terapii według informacji zawartych w zleceniu MZ obejmuje podanie 3 fiolek leku Nucala w dawce 100 mg. W ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia dla wariantu ceny leku Nucala oszacowanej na podstawie aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 30.08.2019 roku oraz średniej ceny oszacowanej na podstawie danych z portalu IKAR pro dla okresu wrzesień 2018 – marzec 2019.

Liczebność populacji przyjęto na podstawie danych NFZ, określoną jako liczebność wszystkich pacjentów z tym wskazaniem leczonych w Polsce w 2018 r. – 40 osób.

Przy założeniu, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii mepolizumabem wyniesie:

- ok. 2,37 mln zł przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ oraz
- ok. 1,44 mln zł przy uwzględnieniu ceny na podstawie danych z portalu IKAR pro.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wpływ na budżet płatnika publicznego terapii lekiem Nucala

Dane kosztowe	Nucala (mepolizumab) – 3 mies. terapii	
	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ (mln zł)	Koszt wg średniej ceny na podstawie IKAR pro (zł)
Koszt 3-mies. terapii populacji docelowej	0,59	0,36
Koszt rocznej terapii populacji docelowej	2,37	1,44

Uwaga analityka: Należy podkreślić, iż populacja docelowa w niniejszym raporcie mogła zostać znacznie przeszacowana, ze względu na fakt, iż w obliczeniach uwzględniono wszystkich pacjentów, u których wskazano analizowane rozpoznanie w dokumentacji medycznej w 2018 r. Nie uwzględniono przy tym, iż u części pacjentów dochodzi do samo ustąpienia objawów choroby, natomiast część pacjentów może odpowiadać na terapię kortykosteroidami w niedużych dawkach.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD);
- European Society for Dermatological Research (ESDR);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- International Society of Dermatology (ISD);
- American Academy of Dermatology (AAD).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.08.2019 r. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono międzynarodowych i krajowych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia eozynofilowego zapalenia tkanki podskórnej (zespołu Wellsa).

Na stronie internetowej brytyjskiego *Primary Care Dermatology Society* (PCDS 2015) zidentyfikowano jedynie krótką informację o zespole Wellsa z 2015 r., w której w przypadku wystąpienia umiarkowanych i ciężkich objawów eozynofilowego zapalenia tkanki podskórnej, jako terapię podstawową wymieniono zastosowanie glikokortykosteroidów. Tetracykliny, cyklosporyna oraz dapson wymienione zostały jako pozostałe opcje terapeutyczne.

Dodatkowo, ze względu na fakt, iż zespół Wellsa stanowi chorobę rzadką, zdecydowano o przedstawieniu wyników przeglądu systematycznego Rässler 2016, którego celem była identyfikacja i przegląd metod leczenia stosowanych w tym wskazaniu.

- Kortykosteroidy

Kortykosteroidy do podania na skórę oraz do stosowania ogólnego stanowią najczęściej wykorzystywane formy terapii i jedyne, w przypadku których wykazano korzystny efekt. Rekomendowane schematy dawkowania uwzględniają początkowe podanie prednizolonu w dawce 1 – 2 mg/kg/dzień, a następnie 5 mg/dzień lub w dawce inicjującej 2 mg/kg przez 5-7 dni, a następnie następuje zmniejszenie dawki w okresie 2-3 tygodni. W badaniach raportowano również skuteczność stosowania prednizolonu w dawce 1 mg/kg/dzień. Ze względu na działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów opisywano również stosowanie terapii skojarzonej z lekami przeciwhistaminowymi.

- Cyklosporyna

Istnieją opisy przypadków wskazujące na skuteczność cyklosporyny u pacjentów leczonych wcześniej prednizolonem przez kilka tygodni.

- Dapson

Dapson jest dobrze tolerowanym i skutecznym lekiem w terapii zespołu Wellsa.

- Takrolimus

Odnaleziono badania, w których stosowano takrolimus zarówno miejscowo, jak i ogólnie. Niemniej w przypadku terapii doustnej lek był podawany w skojarzeniu z prednizolonem.

- Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe są stosowane w zespole Wellsa w skojarzeniu z terapią systemową ze względu na obecność świądu.

W ramach przeglądu systematycznego Rässler 2016 odnaleziono również doniesienia dotyczące pojedynczych przypadków zastosowania w chorobie Wellsa: interferonu alfa, interferonu beta, TNF alfa, sulfasalazyny, terapii PUVA, kolchicyny, leków przeciwmalarycznych, azatiopryny, minocykliny, gryzeofulwiny.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Odnalezione doniesienia literaturowe wskazują, iż terapia immunosupresyjna stanowi podstawę leczenia zespołu Wellsa. Terapią pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy stosowane miejscowo lub systemowo. W przypadku niepowodzenia terapii GKS wskazuje się na stosowanie cyklosporyny, dapsonu

oraz antybiotyków tetracyklinowych, które jak wynika z informacji załączonych do zlecenia MZ były już stosowane w terapii pacjenta objętego wnioskiem.

W pojedynczych przypadkach opisano zastosowanie z powodzeniem takrolimusu, interferonu alfa, adalimumabu (inhibitor TNF alfa), sulfasalazyny, hydroksychlorochiny oraz azatiopryny. Jednocześnie należy zauważyć, iż nie odnaleziono wytycznych i zaleceń klinicznych potwierdzających ich zastosowanie. Ponadto, powyższe terapie nie są zarejestrowane w ocenianym wskazaniu. W związku, z tym brak jest jednoznacznych danych pozwalających wnioskować o możliwości ich zastosowania jako opcji terapeutycznych.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC).

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Herout 2018	Herout S, Bauer WM, Schuster C, Stingl G: Eosinophilic cellulitis (Wells syndrome) successfully treated with mepolizumab. JAAD Case Rep 2018; 4(6):548-550.
Ternhorst 2017	Terhorst D: Successful treatment with mepolizumab in a patient with refractory wells syndrome. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2017; Conference(Supplement 103):601-602
Räßler 2016	Räßler F, Lukács J, Elsner P, Treatment of eosinophilic cellulitis (Wells syndrome) - a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Sep;30(9):1465-79. doi: 10.1111/jdv.13706. Epub 2016 Jun 29.
Pozostałe publikacje	
ChPL Nucala	Charakterystyka produktu leczniczego Nucala
EMA 2016	Summary of opinion (post authorisation), EMA/CHMP/489705/2018, 26 July 2018, CHMP https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-nucala_en.pdf [dostęp: 29.08.2019 r.]
EPAR Nucala	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA, Nucala, Assessment report, 24 September 2015, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nucala-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 4.09.2019 r.]
FDA 2016	https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-14 [dostęp: 2.09.2019 r.]
FDA 2017	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=345111 [dostęp: 29.08.2019 r.]
FDA 2018	Pediatric Postmarketing Pharmacovigilance Review, Nucala, December 15, 2017 https://www.fda.gov/files/advisory%20committees/published/Nucala-%28mepolizumab%29-Pediatric-Postmarketing-Pharmacovigilance-Review.pdf
PCDS 2015	The Primary Care Dermatology Society, http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/eosinophilic-cellulitis
Weins 2016	Weins AB, Biedermann T, Weiss T, Weiss JM. Wells syndrome. Journal of German Society of Dermatology. 2016; 14. 989-993. 10.1111/ddg.13132.
Sinno 2012	Sinno H, Lacroix JP, Lee J, Izadpanah A, Borsuk R, Watters K, Gilardino M. Diagnosis and management of eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): A case series and literature review. Canadian Journal of Plastic Surgery. 2012; 20(2):91-97. doi:10.1177/229255031202000204

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 23.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	mepolizumab[MeSH Terms]	0
2	mepolizumab[Title/Abstract]	470
3	(bosatria[Title/Abstract] OR nucala[Title/Abstract] OR sb 240563[Title/Abstract] OR sb240563[Title/Abstract])	28
4	mepolizumab	540
5	(((((mepolizumab[MeSH Terms]) OR mepolizumab[Title/Abstract]) OR ((bosatria[Title/Abstract] OR nucala[Title/Abstract] OR sb 240563[Title/Abstract] OR sb240563[Title/Abstract]))) OR mepolizumab) OR "mepolizumab" [Supplementary Concept])	543
6	Wells syndrome[Title/Abstract]	520
7	"Wells syndrome" [Supplementary Concept]	87
8	(wells syndrome[Title/Abstract] OR cellulitis,eosinophilic[Title/Abstract] OR dermatitis,eosinophil[Title/Abstract] OR eosinophil dermatitis[Title/Abstract] OR eosinophilic cellulitis[Title/Abstract] OR eosinophilic dermatitis[Title/Abstract] OR Wells' syndrome[Title/Abstract] OR Bullous cellulitis with eosinophilia[Title/Abstract])	2508
9	(wells) AND syndrom*	1823
10	(eosinophil*) AND cellulit*	360
11	(((((Wells syndrome[Title/Abstract]) OR "Wells syndrome" [Supplementary Concept]) OR ((wells syndrome[Title/Abstract] OR cellulitis,eosinophilic[Title/Abstract] OR dermatitis,eosinophil[Title/Abstract] OR eosinophil dermatitis[Title/Abstract] OR eosinophilic cellulitis[Title/Abstract] OR eosinophilic dermatitis[Title/Abstract] OR Wells' syndrome[Title/Abstract] OR Bullous cellulitis with eosinophilia[Title/Abstract]))) OR ((wells) AND syndrom*)) OR ((eosinophil*) AND cellulit*))	3852
12	(((((mepolizumab[MeSH Terms]) OR mepolizumab[Title/Abstract]) OR ((bosatria[Title/Abstract] OR nucala[Title/Abstract] OR sb 240563[Title/Abstract] OR sb240563[Title/Abstract]))) OR mepolizumab) OR "mepolizumab" [Supplementary Concept]) AND ((((((Wells syndrome[Title/Abstract]) OR "Wells syndrome" [Supplementary Concept]) OR ((wells syndrome[Title/Abstract] OR cellulitis,eosinophilic[Title/Abstract] OR dermatitis,eosinophil[Title/Abstract] OR eosinophil dermatitis[Title/Abstract] OR eosinophilic cellulitis[Title/Abstract] OR eosinophilic dermatitis[Title/Abstract] OR Wells' syndrome[Title/Abstract] OR Bullous cellulitis with eosinophilia[Title/Abstract]))) OR ((wells) AND syndrom*)) OR ((eosinophil*) AND cellulit*))	15

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 23.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp mepolizumab/	2109
2	(bosatria or nucala or sb 240563 or sb240563).ab,kw,ti.	30
3	mepolizumab.ab,kw,ti.	880
4	1 or 2 or 3	2174
5	exp Wells syndrome/	508
6	(wells syndrome or cellulitis,eosinophilic or dermatitis,eosinophil or eosinophil dermatitis or eosinophilic cellulitis or eosinophilic dermatitis or Wells' syndrome or Bullous cellulitis with eosinophilia).ab,kw,ti.	996
7	wells.ab,kw,ti.	20079
8	"syndrom*".ab,kw,ti.	1144277
9	7 and 8	1155
10	"eosinophil*".ab,kw,ti.	88729
11	"cellulit*".ab,kw,ti.	12142
12	10 and 11	377
13	5 or 6 or 9 or 12	1579
14	4 and 13	20

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 23.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("mepolizumab"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	234
#2	(bosatria or nucala or sb 240563 or sb240563 or mepolizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	236
#3	#1 and #2	234
#4	(wells syndrome or cellulitis,eosinophilic or dermatitis,eosinophil or eosinophil dermatitis or eosinophilic cellulitis or eosinophilic dermatitis or Wells' syndrome or Bullous cellulitis with eosinophilia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13526
#5	(wells):ti,ab,kw AND (syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13299
#6	(eosinophilic):ti,ab,kw AND (cellulitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#7	#4 or #5 or #6	13526
#8	#3 and #7	14

12.2. Diagram selekcji badań

