



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Nucala (mepolizumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej
ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)
(ICD-10: M30.1)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.48.2024

Data ukończenia: 16 października 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o. o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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

AAV	Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides</i>)
ACQ-6	Kwestionariusz kontroli astmy (ang. <i>Asthma Control Questionnaire-6</i>)
ACR	American College of Rheumatology
ADR	Niepożądane działanie leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ANCA	Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibody</i>)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	Analiza racjonalizacyjna
AST	Aminotransferazy asparaginianowej
ATC	Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BSR	<i>British Society of Rheumatology</i>
BVAS	Skala aktywności zapalenia naczyń wg. Birmingham (ang. <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
c-ANCA	Cytoplazmatyczny typ przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów
CBWiD	Centralna Baza Wniosków i Decyzji
CeZ	Centrum e-zdrowia
CF	Cyklofosfamid
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	Białko C-reaktywne
CRSwNP	Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i>)
dGKS	Doustne glikokortykosteroidy
DMARD	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
EGPA	Eozynowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>Eosinophilic granulomatosis & polyangiitis</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOS	Eozynofile
EPAR	European public assessment report
EQ-5D	Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen (ang. <i>five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i>)
EULAR	The European Alliance of Associations for Rheumatology

EURD	The European Union reference dates
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FFS	Skala układowego martwiczego zapalenia naczyń (ang. <i>Five Factor Score</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GPA	Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>Granulomatosis With Polyangiitis</i>)
GRADE	Metoda oceny jakości dowodów i opracowania zaleceń (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GTIN	Numer identyfikacji jednostek handlowych (ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
GvHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-versus-Host Disease</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HES	Zespół hipereozynofilowy (ang. <i>Hypereosinophilic syndrome</i>)
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
IgA	Immunoglobulina A
IgE	Immunoglobulina E
IgG	Immunoglobulina G
IgG1	Immunoglobulina G1
IgM	Immunoglobulina M
IL-5	Interleukina 5
ILAR	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV/i.v.	Dożylne podanie leku (ang. <i>intravenous</i>)
KE	Komisja Europejska
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KZN	Kłębuszkowe zapalenie nerek
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 poz. 686)
LoE	Poziom dowodów (ang. <i>level of evidence</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	Uzyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MEPO	Mepolizumab
MPA	Mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i>)
MPO	Mieloperoksydaza
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNT	Parameter wyznaczający liczbę osób, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NNTB	Parameter wyznaczający liczbę osób, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat to benefit</i>)
NNTH	Wkaźnik wyznaczający liczbę potrzebną do zaszkodzenia, która jest oszacowaniem tego, ile osób musi otrzymać leczenie, zanim jedna osoba doświadczy niekorzystnego punktu końcowego. (ang. <i>Number needed to harm</i>)
NYHA	Skala klasyfikacji objawów niewydolności serca (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OB	Odczyn Biernackiego
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OW NFZ	Oddział Warszawski Narodowego Funduszu Zdrowia
p.o.	Podanie doustne leku
p-ANCA	Okółojądrowy typ przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów
PICOS	P (populacja), I (interwencja), C (komparator), O (wyniki), S (typ badania)
PK	Punkt końcowy
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PR3	Proteaza 3
PRAC	Komitet Europejskiej Agencji Leków odpowiedzialny za ocenę i monitorowanie bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QTc	Skorygowany odstęp QT
QTc(F)	Wzrór Federici na skorygowany odstęp QT
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RTG	Rentgen
Rtx	Rytuksymab
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) /średnia ekspozycja
SMC	Scottish Medicines Consortium

SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SNOT-22	Test wyników zatokowo-nosowych (ang. <i>Sino-nasal Outcome Test</i>)
SoC	Standardowa opieka (ang. <i>standard of care</i>)
SoR	Siła rekomendacji (ang. <i>strength of recommendation</i>)
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
TK	Tomografia komputerowa
UE	Unia Europejska
UPL	Uzgodniony program lekowy
URPL/URPLWMiPB	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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
VDI	Wskaźniku uszkodzenia naczyń (ang. <i>Vasculitis Damage Index</i>)
WE	Wspólnota Europejska w kontekście Unii Europejskiej (UE)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnicy (ang. <i>weighted mean difference</i>)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI	Wskaźnik upośledzenia produktywności i aktywności zawodowej (ang. <i>The Work Productivity and Activity Impairment</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	28
3.5. Refundowane technologie medyczne	39
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	40
4. Ocena analizy klinicznej	42
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	42
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	42
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	44
4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania	44
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	45
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	50
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	51
4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	53
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności – badania pierwotne	53
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne	69
4.2.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne	75
4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	78
4.3.1. Informacje na podstawie innych źródeł	78
4.3.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	78
4.3.1.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	83
4.4. Komentarz Agencji	87

5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	90
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	90
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	90
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	90
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	91
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	91
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	91
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	92
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	94
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	95
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	96
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	96
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	97
5.4.	Komentarz Agencji	97
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	98
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	98
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	98
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	98
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	100
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	101
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	102
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	103
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	103
6.4.	Komentarz Agencji	103
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	105
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	106
9.	Uwagi do zapisów programu lekowego	109
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	113
11.	Kluczowe informacje i wnioski	116
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	121
13.	Źródła.....	122
14.	Załączniki.....	124

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.07.2024
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2350.2023.16.DGO
PLR.4500.2353.2023.13.DGO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.
-

Wnioskowana technologia

- Produkty lecznicze:
 - Nucala, Mepolizumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991407148,
 - Nucala, Mepolizumabum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1 ml, kod GTIN: 05909991407018.
 - Wnioskowane wskazanie:
 - Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie.
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wraz z analizą racjonalizacyjną
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24 Irlandia

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o. o.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.07.2024 r., znak PLR.4500.2350.2023.16.DGO PLR.4500.2353.2023.13.DGO (data wpływu do AOTMiT 26.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991407148,
- Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1 ml, kod GTIN: 05909991407018,

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”.

Ponadto w Zleceniu wystosowano prośbę o opinię na temat zasadności:

- a) zaimplementowania omawianych wskazań - EGPA (eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń, przedmiotowe wskazanie) oraz HES - do oddzielnych programów lekowych,
- b) włączenia wskazania rozpatrywanego niniejszym wnioskiem do programu B.75 LECZENIE CHORYCH NA AKTYWNAJĄ POSTAĆ ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWE ZAPALENIE NACZYŃ (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8).

Odpowiedź na wskazane w piśmie kwestie zawarto w rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.09.2024 r., znak OT.423.1.48.2024.3.DR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.09.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Mepolizumab (Nucala) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, październik 2023 (aktualizacja wrzesień 2024).
- Mepolizumab (Nucala) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Analiza efektywności klinicznej, Warszawa, październik 2023 (aktualizacja wrzesień 2024).
- Nucala (mepolizumab) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń. Analiza ekonomiczna, Warszawa, październik 2023.
- Mepolizumab (Nucala) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń. Analiza wpływu na budżet, październik 2023 (aktualizacja wrzesień 2024).
- Mepolizumab (Nucala) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Odpowiedź na pismo OT.423.1.48.2024.3.DR z dnia 6 września 2024 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN*	<ul style="list-style-type: none"> Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991407148, Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1 ml, kod GTIN: 05909991407018
Kod ATC	R03DX09 (leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych)
Substancja czynna	mepolizumab
Droga podania	podanie podskórne
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.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)
Kryteria kwalifikacji	<p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej jako Zespół Koordynacyjny).</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>W programie finansuje się leczenie: mepolizumabem – pacjentów z eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (EGPA).</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 6 lat i powyżej; udokumentowane rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, w tym kryteriami klasyfikacyjnymi wg ACR/EULAR; aktywna postać EGPA (BVAS \geq 3) pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR: <ol style="list-style-type: none"> postać nawracająco-ustępująca definiowana jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 3) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu, pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, w tym glikokortykosteroidów w dawce \geq7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatiopryny lub metotreksatu lub mykofenolanu mofetilu, <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> postać oporna na leczenie w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu definiowana jako: <ol style="list-style-type: none"> 3.2.1) brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby (BVAS < 3) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, w tym glikokortykosteroidów w rekomendowanych dawkach w postaci doustnej lub dożylniej oraz co najmniej jednego leku cytotoksycznego lub immunosupresyjnego lub biologicznego, jak cyklofosfamid lub azatiopryna lub metotreksat lub mykofenolan mofetilu lub rytuksymab, 3.2.2) nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 3) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, w tym glikokortykosteroidy w dawce \geq7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatioprynę lub metotreksat lub mykofenolan mofetilu, w przypadku zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów do <7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);

	<p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego;</p> <p>6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>7) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>U pacjentów z zajęciem istotnych dla życia i zdrowia narządów, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w programie po nieskuteczności leczenia GKS w monoterapii.</p> <p>Do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 4.
Kryteria oceny skuteczności leczenia	<p>W celu potwierdzenia skuteczności leczenia pacjent musi uzyskać adekwatną odpowiedź na leczenie definiowaną jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) uzyskanie niskiej aktywności choroby zdefiniowanej jako wynik w skali BVAS < 3 – po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia; lub 2) spadek wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50% – po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia; oraz 3) utrzymywanie się adekwatnej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (+/- 1 miesiąc) w trakcie aktywnego leczenia w programie (obligatoryjnie, niezależnie które kryterium spełniono po 6 miesiącach terapii).
Kryteria wyłączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzyskanie trwałej remisji choroby (BVAS = 0) lub trwałej niskiej aktywności choroby (BVAS < 3), które w opinii lekarza prowadzącego umożliwiają wstrzymanie podawania leku w ramach programu; 2) niespełnienie kryteriów oceny skuteczności o których mowa w pkt 3 <i>Kryteria oceny skuteczności leczenia</i>; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) ciąża, z wyjątkiem sytuacji, gdy potencjalne korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu; 5) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza; 6) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiający kontynuację leczenia; 7) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów, dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.
Kryteria ponownego włączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) U pacjentów, u których leczenie wstrzymano z powodu uzyskania trwałej remisji choroby (BVAS 0), w przypadku wzrostu aktywności mierzonej wartością BVAS \geq 1, pacjent może ponownie rozpocząć leczenie bez wstępnej kwalifikacji; 2) U pacjentów, u których leczenie wstrzymano z powodu uzyskania trwałej niskiej aktywności choroby (BVAS < 3), w przypadku wzrostu aktywności mierzonej wartością BVAS \geq 3, pacjent może ponownie rozpocząć leczenie bez wstępnej kwalifikacji.
Dawkowanie	Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórnym raz na 4 tygodnie.
Modyfikacja dawkowania	Czasowe wstrzymanie leczenia lub wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii oraz sposób podawania, w tym ewentualne zmniejszenie dawki, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL lub przyjętą praktyką kliniczną.
Kontynuacja leczenia w warunkach domowych	Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty monitorujące (z wynikami badań i oceną skuteczności leczenia) od początku leczenia, zgodnie z punktami monitorowania. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego. Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia. Pacjent otrzymuje leki

	dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.
Badania przed kwalifikacją do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS wraz z określeniem aktualnie przyjmowanej dawki prednizonu lub jego ekwiwalentu oraz innych leków; 2) morfologia krwi z rozmazem z określeniem bezwzględnej liczby eozynofiliów; 3) badanie ogólne moczu; 4) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy) 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST); 6) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP); 7) oznaczenie stężenia kreatyniny/GFR w surowicy krwi; 8) badanie kału na pasożyty; 9) stężenie immunoglobulin IgG, IgM, IgA, IgE 10) elektrokardiografia (EKG); 11) ECHO serca (do decyzji lekarza); 12) spirometria (do decyzji lekarza); 13) RTG lub TK klatki piersiowej (do 3 miesięcy przed kwalifikacją) (do decyzji lekarza); 14) oznaczenie przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA); 15) test ciąży (u kobiet w wieku rozrodczym); 16) Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy (do decyzji lekarza).
Monitorowanie leczenia mepolizumabem	<p>Badania wykonywane co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc):</p> <ol style="list-style-type: none"> 17) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS wraz z określeniem aktualnie przyjmowanej dawki prednizonu lub jego ekwiwalentu; 18) morfologia krwi z rozmazem z określeniem bezwzględnej liczby eozynofiliów; 19) oznaczenie aktywności ALT i AST; 20) oznaczenie białka C-reaktywne (CRP); 21) oznaczenie stężenia kreatyniny/GFR w surowicy krwi; 22) badanie ogólne moczu; 23) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy) 24) oznaczenie c-ANCA i p-ANCA (jeśli dotyczy) 25) ECHO serca (do decyzji lekarza) 26) spirometria (do decyzji lekarza); 27) RTG lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza). <p>Ocenę skuteczności na podstawie skali BVAS wykonuje się co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc).</p>
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźnika skuteczności terapii zawartego w punkcie 3 <i>Kryteria wyłączenia</i> tj. wynik w skali BVAS oraz przyjmowana dawka prednizonu lub jego ekwiwalentu; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej), zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

*w tabeli przedstawiono wnioskowane prezentacje leku Nucala, dostępne są także inne zarejestrowane prezentacje leku Nucala 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań oraz Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/nucala-epar-all-authorised-presentations_en.pdf

[dostęp: 07.10.2024 r.]

Źródło: ChPL Nucala; Uzgodniony program lekowy.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego¹

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 grudnia 2015 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 sierpnia 2020 r.</p> <p>Rozszerzenie wskazań dla Nucala (mepolizumab) o eozynofilową ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (EGPA): 12 listopad 2021 r. (data decyzji wydana przez Komisję Europejską)².</p>
---	--

¹ https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 26.09.2024 r.]

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/nucala-procedural-steps-taken-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 26.09.2024 r.]

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Ciężka astma eozynofilowa</u> Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową.</p> <p><u>Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)</u> Produkt leczniczy Nucala, wraz z kortykosteroidami donosowymi, wskazany jest jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim CRSwNP, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.</p> <p><u>Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)</u> Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA).</p> <p><u>Zespół hipereozynofilowy (ang. hypereosinophilic syndrome, HES)</u> Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwej do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu Wnioski naukowe Uwzględniając raport oceniający PRAC³ w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących mepolizumabu, wnioski naukowe są następujące: W świetle dostępnych danych dotyczących występowania pólpaśca i bólu stawów pochodzących z doniesień spontanicznych, badań klinicznych oraz literatury, po odstawieniu oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, PRAC uznaje, że związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem mepolizumabu, a występowaniem pólpaśca i bólu stawów jest co najmniej uzasadniony. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne dotyczące produktów zawierających mepolizumab. Komitet CHMP⁴, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia. Na podstawie wniosków naukowych dotyczących mepolizumabu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających mepolizumab pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Nucala nie był przedmiotem oceny Agencji w omawianym wskazaniu.

Lek Nucala był przedmiotem oceny Agencji w 2016 r., gdzie oceniano zasadności refundacji leku Nucala w ramach programu lekowego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82.0), otrzymując negatywne

³ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) to komitet Europejskiej Agencji Leków (EMA) odpowiedzialny za ocenę i monitorowanie bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi.

⁴ Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) jest komitetem Europejskiej Agencji Leków (EMA) odpowiedzialnym za leki stosowane u ludzi.

stanowisko RP i negatywną rekomendację Prezesa (SRP 124/2016⁵, REK 74/2016⁶ do zlecenia 192/2016 AOTMiT⁷).

Dodatkowo w 2019 r. zostały wydane pozytywna opinia RP i pozytywna opinia Prezesa dla oceny zasadności finansowania leku Nucala w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3) (ORP 284/2019⁸, opinia 73/2019⁹ do zlecenia 178/2019 AOTMiT¹⁰).

Ostania ocena leku Nucala w Agencji w 2024 r. dotyczyła zasadności refundacji leku w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”, na podstawie której lek Nucala otrzymał pozytywne warunkowo stanowisko RP i negatywną rekomendację Prezesa (SRP 54/2024¹¹, REK 57/2016¹² do zlecenia 33/2024 AOTMiT¹³).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 100 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991407148 – [REDACTED] Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1 ml, kod GTIN: 05909991407018 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1167.0, Mepolizumab
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Nucala (mepolizumab, MEPO) o leczenie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń. Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Nucala definiowane jest poprzez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Nucala o szczegółowe kryteria włączenia do programu.

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/192/SRP/stanowisko_124_Nucala [dostęp: 26.09.2024 r.]

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/192/REK/RP_74_2016_Nucala [dostęp: 26.09.2024 r.]

⁷ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4752-192-2016-zlc> [dostęp: 26.09.2024 r.]

⁸ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/178/ORP/284_nucala_mepolizumab_rdtl [dostęp: 26.09.2024 r.]

⁹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/178/REK/73_nucala_mepolizumab_rdtl [dostęp: 26.09.2024 r.]

¹⁰ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6227-178-2019-zlc> [dostęp: 26.09.2024 r.]

¹¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/033/SRP/stanowisko_54_Nucala [dostęp: 26.09.2024 r.]

¹² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/033/REK/RP_57_2024_Nucala [dostęp: 26.09.2024 r.]

¹³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8383-33-2024-zlc> [dostęp: 26.09.2024 r.]

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Nucala jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Nucala w ocenianym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

[Redacted]

[Redacted]

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

M30.1 Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (zespół Churga i Straussa)

Inne terminy: Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń, Guzkowe zapalenie tętnic z zajęciem płuc

EGPA jest chorobą rzadką¹⁴.

Definicja

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA,) to martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym w różnych tkankach i narządach, często zajmujące drogi oddechowe oraz martwicze zapalenie głównie małych i średnich naczyń z astmą i eozynofilią. Często występują polipy nosa oraz ziarniniakowe lub nieziarniniakowe zapalenie poza naczyniami krwionośnymi, takie jak nieziarniniakowe eozynofilowe zapalenie płuc, mięśnia sercowego i przewodu pokarmowego.

Etiologia

Chociaż dokładna etiologia EGPA jest nieznaną, wyraźne cechy alergii i obecność kompleksów immunologicznych, zwiększonej odporności komórek T oraz modyfikacji humoralnej wskazują, że zespół ten może być chorobą autoimmunologiczną. U około 40% pacjentów EGPA związana jest z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów, zwłaszcza okołojądrowych-ANCA/MPO-ANCA. Z wystąpieniem EGPA wiąże się obecność antagonistów receptora leukotrienowego, lecz do tej pory wyraźna rola przyczynowa w indukowaniu choroby nie została wykazana.

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy i zmiany narządowe:

- 1) objawy ogólne – gorączka, osłabienie, utrata łaknienia, chudnięcie;
- 2) zmiany w układzie oddechowym – astma (u >95%; zwykle ciężka), alergiczny nieżyt nosa, często polipy nosa, ostre lub przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, wysięk opłucnowy, rzadko krwiopłucie wskutek krwawienia do pęcherzyków płucnych;
- 3) zmiany w układzie nerwowym – mononeuropatia wieloogniskowa (u ~70%), polineuropatia symetryczna (u ~60%), objawy ze strony OUN (rzadko);
- 4) zmiany w nerkach – kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN);
- 5) zmiany w układzie krążenia – eozynofilowe zapalenie wsierdza i/lub mięśnia sercowego, naczyń wieńcowych (może wystąpić zawał serca) i osierdza, objawy niewydolności serca, nadciśnienie tętnicze związane z zajęciem nerek;
- 6) zmiany skórne – plamica uniesiona, rzadziej guzki podskórne, pokrzywka, siność siatkowata, grudki ulegające owrzodzeniu;
- 7) zmiany w przewodzie pokarmowym – eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit, niedokrwienie, martwica i perforacja jelit wskutek zapalenia naczyń, objawiają się nawracającym bólem brzucha, często silnym, biegunką, krwawieniem z przewodu pokarmowego;
- 8) inne (rzadko) – uropatia zaporowa (w wyniku zwężenia moczowodu lub obecności ziarniniaków w gruczole krokowym), ból i osłabienie mięśni, ból stawów (zwykle bez wysięku), zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej.

Przebieg naturalny:

- faza prodromalna – u osób w wieku 20-40 lat typowo występuje alergiczny nieżyt nosa, czasem z powstawaniem polipów oraz astma (zwykle po 30. r.ż.);
- faza eozynofilii – objawy związane z naciekami w tkankach, np. w płucach lub przewodzie pokarmowym;
- faza zapalenia naczyń – przeciętnie po 3 latach (ale nawet po 30) od pierwszych objawów. Po pewnym czasie zapalenie naczyń może ustępować, a dolegliwości alergiczne mogą nawracać. Występują też postaci skąpoobjawowe i niepełne.

¹⁴ <https://choroby-rzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/183> [dostęp: 11.10.2024 r.]

Ten klasyczny schemat nie zawsze ma miejsce. Niekiedy poszczególne etapy (stadia) mogą się nakładać lub pojawiać w innej kolejności (np. astma po ujawnieniu zapalenia naczyń).

Rozpoznanie

Badania pomocnicze:

- 1) badania laboratoryjne: eozynofilia krwi obwodowej (często $>1500/\mu\text{l}$), podwyższony poziom odczynu Biernackiego (OB.) i białka C-reaktywnego (CRP), niedokrwistość normocytowa, cechy zajęcia nerek (krwinkomocz, białkomocz, niekiedy nerczycowy), przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, MPO-ANCA);
- 2) badania obrazowe: w RTG i TK obraz przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, cechy krwawienia pęcherzykowego;
- 3) badania czynnościowe płuc: zmiany typowe dla astmy;
- 4) badanie histologiczne: odcinkowe martwicze zapalenie małych i średnich naczyń, martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym (może też występować nieziarniniakowe zapalenie z naciekiem eozynofilowym).

Kryteria rozpoznania:

Na podstawie typowego obrazu klinicznego i – jeśli jest dostępne – badania histologicznego zajętego narządu. Kryteria klasyfikacyjne wg Lanhama: astma, eozynofilia krwi obwodowej ($>1500/\mu\text{l}$ lub $>10\%$ liczby leukocytów) i objawy zapalenia naczyń ≥ 2 narządów poza płucami.

Poniżej w tabeli przedstawiono kryteria klasyfikacyjne wg ACR/EULAR z 2022 r.:

Tabela 4. Kryteria klasyfikacyjne EGPA wg ACR/EULAR (2022)*

	Kryteria	Punktacja
Kliniczne	obturacyjna choroba dróg oddechowych	3
	polipy nosa	3
	mononeuropatia wielogniskowa	1
Laboratoryjne	liczba eozynofilów we krwi $\geq 1000/\mu\text{l}$	5
	przeciwciała c-ANCA lub przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA)	-3
	krwinkomocz	-1
Histologiczne	pozanaczyniowe zapalenie z dominacją eozynofilów	2

Do spełnienia kryteriów klasyfikacyjnych wymagane jest uzyskanie ≥ 6 pkt z 7 kategorii.

*Kryteria stosować u chorych z rozpoznaniem zapaleniem małych lub średnich naczyń w celu zakwalifikowania chorego do EGPA. Przed kwalifikacją wyklucz inne choroby mogące być przyczyną objawów.

Rozpoznanie różnicowe:

Inne układowe zapalenia naczyń (nie występuje w nich eozynofilia krwi obwodowej); astma ciężka; eozynofilie płucne i inne przyczyny eozynofilii krwi obwodowej (zwłaszcza eozynofilia idiopatyczna, w której nie ma zapalenia naczyń).

Epidemiologia

W Europie zapadalność ocenia się na 0,3-3,7/mln osób, a chorobowość na 10,7-14/mln mieszkańców. Wydaje się, że choroba jest zbyt rzadko rozpoznawana z powodu restrykcyjnych kryteriów patomorfologicznych. Szczególną uwagę powinno się zwrócić na chorych na astmę, wśród których EGPA występuje dużo częściej (34-67/mln) niż w pozostałej populacji. Choroba może ujawnić się w każdym wieku ale w analizowanych grupach średnia wynosi 48 lat. Nie stwierdza się dominacji płci.

Rokowanie

Rokowanie zależy od obecności niekorzystnych czynników, do których zalicza się wiek >65 lat, zajęcie układu sercowo-naczyniowego, zajęcie nerek z niewydolnością nerek, zajęcie układu nerwowego i pokarmowego. Śmiertelność w ciągu 5 lat wśród chorych na EGPA bez w/w obciążeń wynosi 9%, z 1 czynnikiem – 20%, a z 2 i więcej – 40%. Generalnie 5 lat przeżywa 89% chorych na EGPA, przy czym dotyczy to 95% chorych z ANCA (+) i 88% chorych z ANCA (-). Pięcioletni czas do nawrotu wynosi dla całej grupy 65%, przy czym dotyczy to 58% chorych z ANCA(+) i 67% chorych z ANCA(-). Czynnikiem stwarzającym większe ryzyko nawrotu są obecność ANCA i eozynofilia wstępna. Główną przyczyną śmierci w EGPA są najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania

ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa. Mimo leczenia, następstwa neurologiczne rzadko ustępują całkowicie.

Leczenie

Leczenie indukujące remisję postaci ciężkiej (zagrożającej życiu lub czynności narządów) – GKS w pulsach i.v. lub p.o. w dużej, możliwie szybko zmniejszanej dawce, zwykle w połączeniu z cyklofosfamidem, ew. rytuksymabem. U chorych przyjmujących rytuksymab lub cyklofosfamid zaleca się zastosowanie profilaktyki zakażenia *Pneumocystis jiroveci* za pomocą kotrimoksazolu.

W postaci nieciężkiej stosuje się GKS p.o., w postaci nieciężkiej lub oporności na leczenie, w połączeniu z mepolizumabem (przeciwciało przeciwko IL-5) w dawce 300 mg s.c. co miesiąc. Można rozważyć także GKS w skojarzeniu z metotreksatem, azatiopryną albo mykofenolanem mofetylu (ew. rytuksymabem albo w monoterapii). U chorych z chorobą rozpoznaną podczas przyjmowania leków przeciwleukotrienowych sugeruje się kontynuowanie leczenia przeciwleukotrienowego.

W leczeniu podtrzymującym remisję (≥ 1 rok, u chorych z nawrotami dłużej, nawet przewlekłe) należy rozważyć stosowanie metotreksatu, azatiopryny, mepolizumabu (może być preferowany u chorych z nawrotami niezagrażającymi czynności narządów), rytuksymabu albo mykofenolanu mofetylu.

W leczeniu ciężkiego nawrotu należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu (zarówno u chorych, u których remisję uzyskano przy użyciu rytuksymabu, jak i chorych leczonych wcześniej cyklofosfamidem).

U chorych z nieciężkim nawrotem (astma lub zapalenie nosa i zatok przynosowych) podczas stosowania metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu lub GKS w monoterapii należy rozważyć dodanie mepolizumabu. 5 lat przeżywa $\sim 80\%$ chorych.

Źródła: Medycyna Praktyczna 2024, Wiatr 2015, orpha.net 2014, Klasyfikacja ICD-10 2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA Nucala uzyskano dane z bazy NFZ, dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współwystępującym ICD-10: M30.1 oraz koszty świadczeń związanych z leczeniem tych pacjentów. Należy podkreślić, że guzkowate zapalenie naczyń z zajęciem płuc posiada ten sam kod ICD-10: M30.1 co eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń. Zgodnie z opinią prof. Kariny Jahnz-Różyk przedstawioną w rozdziale 3.3. niniejszej AWA, oba terminy stanowią synonimy i dotyczą tej samej jednostki chorobowej, dlatego przedstawione w poniższych tabelach dane odpowiadają analizowanemu problemowi zdrowotnemu. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem guzkowe zapalenie tętnic z zajęciem płuc [zespół Churga-Strauss] (ICD-10: M30.1) w okresie 2018 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)		2018	2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: M30.1	≥ 6 lat	370	394	368	431	480	517
	≥ 6 lat < 18 lat	22	23	49	59	52	60
	≥ 18 lat	348	371	319	372	428	457
	Ogółem	432	460	430	513	554	600
u których sprawozdano kod główny wg ICD-10: M30.1	≥ 6 lat	305	315	279	311	363	377
	≥ 6 lat < 18 lat	2	5	4	3	0	3
	≥ 18 lat	303	310	275	308	363	374
	Ogółem	305	316	279	312	363	377
u których sprawozdano kod główny wg ICD-10: M30.1 , w wieku ≥ 6 lat ze sprawozdanym świadczeniem dot. leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej*		bd	bd	bd	2	10	20

bd – brak danych

*suma pacjentów, u których sprawozdano świadczenie: „PRODUKT LECZNICZY W RAMACH RATUNKOWEGO DOSTĘPU DO TECHNOLOGII LEKOWEJ dla PSZ DO POZIOMU: III STOPNIA, OGÓLNOPOLSKIEGO, ONKOLOGICZNEGO, PEDIATRYCZNEGO, PULMONOLOGICZNEGO” lub „PRODUKT LECZNICZY W RAMACH RATUNKOWEGO DOSTĘPU DO TECHNOLOGII LEKOWEJ W APLIKACJI CBWiD”

Tabela 6. Liczba świadczeń i wartość rozliczonych świadczeń u pacjentów z rozpoznaniem guzkowe zapalenie tętnic z zajęciem płuc [zespół Churga-Strauss] (ICD-10: M30.1) w okresie 2018 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Produkt jednostkowy (nazwa)		2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba świadczeń sprawozdanych u pacjentów ≥6 lat z rozpoznaniem głównym ICD-10: M30.1		63 653	57 907	49 752	56 552	83 914	528 887
Suma wartości rozliczonych świadczeń u pacjentów ≥6 lat z rozpoznaniem głównym ICD-10: M30.1 [PLN]	PRODUKT LECZNICZY W RAMACH RATUNKOWEGO DOSTĘPU DO TECHNOLOGII LEKOWEJ dla PSZ DO POZIOMU: III STOPNIA, OGÓLNOPOLSKIEGO, ONKOLOGICZNEGO, PEDIATRYCZNEGO, PULMONOLOGICZNEGO	bd	bd	bd	58 347	215 943	bd
	PRODUKT LECZNICZY W RAMACH RATUNKOWEGO DOSTĘPU DO TECHNOLOGII LEKOWEJ W APLIKACJI CBWiD	bd	bd	bd	bd	219 847	1 153 515
	D55 ZIARNINIAKI, CHOROBY PŁUC ALERGICZNE I Z AUTOIMMUNIZACJI	1 686 305	1 404 406	954 520	1 350 755	2 381 490	3 200 707
	LECZENIE PRZETOCZENIAMI IMMUNOGLOBULIN	101 044	102 287	48 750	56 219	bd	714 508
	Ogółem	1 875 458	1 619 796	1 048 205	1 681 403	2 998 786	5 810 423

bd – brak danych

Biorąc pod uwagę powyższe oraz to, że dane są dostępne od 2021 r., tj. od daty rejestracji mepolizumabu w EGPA, przedstawione dane NFZ dot. finansowania u pacjentów EGPA leków w ramach ratunkowego dostępu mogą wskazywać na podawanie u tych pacjentów mepolizumabu.

Dodatkowo w toku prac analitycznych odnaleziono dane z Centrum e-Zdrowia (CeZ, cez.gov.pl)¹⁵ opublikowane w 2024 r., gdzie zestawiono liczbę pacjentów, którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: M30.1 Guzkowate zapalenie naczyń z zajęciem płuc [Zespół Churga-Strauss] oraz liczbę pacjentów, którym sfinansowano substancję czynną: mepolizumabum w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL), w podziale na lata 2015-2024. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 7. Liczba pacjentów, którym udzielono świadczenia z kodem rozpoznania głównego ICD-10: M30.1 Guzkowate zapalenie naczyń z zajęciem płuc [Zespół Churga-Strauss] w okresie styczeń 2015 r. - marzec 2024 r. (źródło: CeZ)

Kategoria wiekowa	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024*
<18 lat	<5	<5	<5	0	<5	<5	<5	0	<5	<5
>18 lat	134	139	170	186	173	105	127	185	186	100

*dane zbierane do 31 marca 2024 r.

¹⁵ Dane CeZ, Guzkowate zapalenie naczyń z zajęciem płuc [Zespół Churga-Strauss]: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zespol-churga-strauss> [dostęp: 02.10.2024 r.]

Tabela 8. Liczba pacjentów, którym udzielono świadczenia rozpoznania głównego lub współistniejącego ICD-10: M30.1 Guzkowe zapalenie naczyń z zajęciem płuc [Zespół Churga-Strauss] w okresie styczeń 2015 r. - marzec 2024 r. (źródło: CeZ)

Kategoria wiekowa	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024*
<18 lat	5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	0	<5	<5
>18 lat	163	176	202	218	199	121	152	219	213	113

*dane zbierane do 31 marca 2024 r.

Tabela 9. Liczba pacjentów, którym w okresie styczeń 2015 r. - marzec 2024 r. sfinansowano substancję czynną: mepolizumabum w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL), w rozpoznaniu definiowanym kodem ICD-10: M30.1 (Guzkowe zapalenie naczyń z zajęciem płuc [Zespół Churga-Strauss]) (źródło: CeZ)

Kategoria wiekowa	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024*
<18 lat	<5	<5	<5	0	<5	<5	<5	0	<5	<5
>18 lat	134	139	170	186	173	105	127	185	186	100

*dane zbierane do 31 marca 2024 r.

Eksperti kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli pacjenci z nawracająco-ustępującą postacią EGPA definiowaną jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 3) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu, pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii			
	<i>W okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu – około 30 chorych; przy wyłączeniu kryterium czasu i konieczności stosowania immunosupresji – około 200 chorych</i>	20-30	50%	Szacunki własne
	dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ Konsultant Wojewódzka w dziedzinie alergologii			
	<i>Można przyjąć, że rozpowszechnienie EGPA wynosi między 2-11/1 mln mieszkańców, czyli uwzględniając populację Polski ok. 100-400 osób.</i>	<i>Roczna zapadalność EGPA szacuje się na 0,5-1,0 przypadków/1 mln mieszkańców¹⁶, czyli w Polsce ok. 20-40 nowych przypadków rocznie.</i>	<i>Uwzględniając wskazanie i pozostałe ograniczenia wynikające z kryteriów włączenia do programu lekowego można oszacować na podstawie wskaźników literaturowych, że rocznie z terapii biologicznej może skorzystać ok. 60 pacjentów.</i>	<i>Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005 Apr;19(2):191-207</i> <i>Wójcik K, et al. Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective analysis of POLVAS registry. Clin Rheumatol. 2019 Sep;38(9):2553-2563. Doi:10.1007/s10067-019-04538-w. Epub 2019 Apr 23. PMID:31016580.</i> <i>Wójcik, K. et al. Clinical characteristics Of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective</i>

				analysis of POLVAS registry. Clin rheumatol 38, 2553-2563 (2019)
	prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski Prezes Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego			
	Brak danych	Ok. jeden przypadek na milion na rok wg danych piśmiennictwa światowego	Ok. 30%	1. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Annals of the rheumatic diseases. 2022;81(3):309-14. 2. Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, Goulding R, Fahrbach K, Tarpey J, et al Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis, 40. Clinical Rheumatology; 3. Ecclestone T, Watts RA. Classification and epidemiology of vasculitis: Emerging concepts. Best practice & research Clinical rheumatology. 2023;37(1):101845.
	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii			
	Okolo 20 chorych	5	50%	Szacunki własne
	dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ Konsultant Wojewódzka w dziedzinie alergologii			
Dorośli pacjenci z oporną na leczenie postacią EGPA w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu definiowaną jako: • brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby (BVAS < 3) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, lub • nawrót aktywnej choroby (BVAS ≥ 3) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	Można przyjąć, że rozpowszechnienie EGPA wynosi między 2-11/1 mln mieszkańców, czyli uwzględniając populację Polski ok. 100-400 osób.	Roczna zapadalność EGPA szacuje się na 0,5-1,0 przypadków/1 mln mieszkańców ¹⁷ , czyli w Polsce ok. 20-40 nowych przypadków rocznie.	Uwzględniając wskazanie i pozostałe ograniczenia wynikające z kryteriów włączenia do programu lekowego można oszacować na podstawie wskaźników literaturowych, że rocznie z terapii biologicznej może skorzystać ok. 60 pacjentów.	Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005 Apr;19(2):191-207 Wójcik K, et al. Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective analysis of POLVAS registry. Clin Rheumatol. 2019 Sep;38(9):2553-2563. Doi:10.1007/s10067-019-04538-w. Epub 2019 Apr 23. PMID:31016580. Wójcik, K. et al. Clinical characteristics Of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective analysis of POLVAS registry. Clin rheumatol 38, 2553-2563 (2019)
	prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski Prezes Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego			
	Brak danych	Ok. jeden przypadek na milion na rok wg danych piśmiennictwa światowego	80%	1. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Annals of the rheumatic diseases. 2022;81(3):309-14. 2. Jakes RW, Kwon N,

				<p>Nordstrom B, Goulding R, Fahrbach K, Tarpey J, et al <i>Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis</i>, 40. <i>Clinical Rheumatology</i>; 3. Ecclestone T, Watts RA. <i>Classification and epidemiology of vasculitis: Emerging concepts. Best practice & research Clinical rheumatology</i>. 2023;37(1):101845.</p>
Dzieci od 6 r.ż. z nawracająco-ustępującą postacią EGPA definiowaną jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 3) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu, pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii			
	3	<1	50%	Szacunki własne
Dzieci od 6 r.ż. z oporną na leczenie postacią EGPA w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu definiowaną jako: <ul style="list-style-type: none"> • brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby (BVAS < 3) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, lub • nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 3) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL* 	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii			
	1	<1	50%	Szacunki własne

PL –program lekowy

*Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 09-10.09.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie zaleceń dotyczących postępowania w przypadku eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangitis, EGPA), wcześniej znanej jako zespół Churga-Strauss.

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR), <https://www.reumatologia.ptr.net.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), <https://pta.med.pl/>;
- The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), <https://www.eular.org/>;
- American College of Rheumatology (ACR), <https://rheumatology.org/>;
- British Society of Rheumatology (BSR), <https://www.rheumatology.org.uk/guidelines/>;
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR), <http://www.ilar.org/>;
- Guidelines International Network, <https://g-i-n.net/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- Trip database, <https://www.tripdatabase.com/>;
- UpToDate, <https://www.uptodate.com/contents/search>.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google i Google Scholar, używając haseł: „eosinophilic granulomatosis with polyangitis”, „EGPA”, „Churg-Strauss syndrome”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus”, „eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń”, „zespół Churga-Strauss”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 3 dokumenty, w których omówiono leczenie pacjentów z eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangitis, EGPA) – wytyczne amerykańskie (ACR 2021) europejskie (EULAR 2024) oraz wytyczne oparte na dowodach, które zostały stworzone przez multidyscyplinarny zespół specjalistów z zakresu immunologii, nefrologii i medycyny wewnętrznej (Emmi 2023).

Stanowisko dotyczące stosowania mepolizumabu przedstawiono we wszystkich powyżej przedstawionych wytycznych klinicznych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ACR 2021 (USA)	<p>Leczenie zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), w tym eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA; d. zespół Churga i Strauss)</p> <p>EGPA charakteryzuje się różnymi cechami, w tym astmą/alergicznym nieżytem nosa, eozynofilią obwodową i tkankową oraz zapaleniem naczyń. Ponieważ te cechy kliniczne mogą potencjalnie mieć różną odpowiedź na leczenie, podejście do leczenia jest zazwyczaj oparte na cechach choroby i jej nasileniu u pacjenta.</p> <p><u>Indukcja remisji w przypadku aktywnej, ciężkiej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z aktywnym, ciężkim EGPA warunkowo zaleca się leczenie cyklofosfamidem lub rytuksymabem niż mepolizumabem w celu indukcji remisji (poziom dowódów: niski). <p><u>Indukcja remisji w przypadku aktywnej, nieciężkiej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z aktywnym, nieciężkim EGPA, warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia mepolizumabem i GKS niż metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu i GKS (poziom dowódów: bardzo niski do niski). • W przypadku pacjentów z aktywnym, nieciężkim EGPA warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu i GKS niż samymi GKS (poziom dowódów: niski). • W przypadku pacjentów z aktywnym, nieciężkim EGPA warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu i GKS niż cyklofosfamidem lub rytuksymabem i GKS (poziom dowódów: bardzo niski do niski). <p><u>Podtrzymanie remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z ciężką postacią EGPA, których choroba weszła w remisję po leczeniu cyklofosfamidem, warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu niż rytuksymabem w celu utrzymania remisji (poziom dowódów: bardzo niski).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z ciężką postacią EGPA, u których choroba weszła w fazę remisji, warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu niż mepolizumabem w celu utrzymania remisji (poziom dowodów: bardzo niski). <p><u>Leczenie nawrotu choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z ciężkimi objawami choroby po wcześniejszej skutecznej indukcji remisji cyklofosfamidem, warunkowo zaleca się leczenie rytuksymabem niż cyklofosfamidem w celu przywrócenia remisji (poziom dowodów: bardzo niski). • W przypadku pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z ciężkimi objawami choroby po wcześniejszej skutecznej indukcji remisji za pomocą rytuksymabu, warunkowo zaleca się leczenie rytuksymabem niż przejście na cyklofosamid w celu przywrócenia remisji (poziom dowodów: bardzo niski). • W przypadku pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z nieciężkimi objawami choroby (astma i/lub choroba zatok przynosowych) podczas leczenia metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu, warunkowo zaleca się dodanie mepolizumabu niż zmianę na inny lek (poziom dowodów: bardzo niski). • W przypadku pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z nieciężkimi objawami choroby (astma i/lub choroba zatok przynosowych) podczas przyjmowania małych dawek GKS i bez innej terapii, warunkowo zaleca się dodanie mepolizumabu niż dodawanie metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu (poziom dowodów: bardzo niski). • W przypadku pacjentów z EGPA i wysokim poziomem IgE w surowicy, u których wystąpił nawrót z nieciężkimi objawami choroby (astma i/lub choroba zatok) podczas leczenia metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu, warunkowo zaleca się dodanie mepolizumabu niż omalizumabu (poziom dowodów: bardzo niski). <p><u>Inne kwestie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z nowo zdiagnozowanym EGPA otrzymujących inhibitory leukotrienów, warunkowo zaleca się kontynuowanie stosowania inhibitorów leukotrienów niż ich odstawianie (poziom dowodów: bardzo niski). • W przypadku pacjentów z EGPA warunkowo zaleca się wykonanie echokardiogramu w momencie rozpoznania (poziom dowodów: bardzo niski). • W przypadku pacjentów z EGPA warunkowo zaleca się stosowanie the Five-Factor Score (FFS) w celu ukierunkowania terapii (poziom dowodów: bardzo niski). • W przypadku pacjentów z EGPA, którzy otrzymują cyklofosamid lub rytuksymab, warunkowo zaleca się przepisywanie leków profilaktycznych w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>. (poziom dowodów: niski). <p><u>Przyjęte definicje wybranych terminów stosowanych w rekomendacjach i niesklasyfikowanych stanowiskach dot. EGPA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna choroba – nowe, utrzymujące się lub nasilające objawy kliniczne i/lub objawy przypisywane EGPA niezwiązane z wcześniejszym uszkodzeniem; • ciężka choroba – zapalenie naczyń z objawami zagrażającymi życiu lub narządom (np. krwotok pęcherzykowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie wielonerwowe, zajęcie serca, niedokrwienie krezki, niedokrwienie kończyn/palców); • choroba nieciężka – zapalenie naczyń bez objawów zagrażających życiu lub narządom (np. zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, astma, łagodne objawy ogólnoustrojowe, niepowikłana choroba skóry, łagodne zapalenie stawów); • remisja – brak objawów klinicznych przypisywanych EGPA podczas leczenia immunosupresyjnego lub po jego wyłączeniu; • nawrót – nawrót aktywnej choroby po okresie remisji; • oporność – utrzymująca się aktywna choroba pomimo odpowiedniego przebiegu leczenia immunosupresyjnego. <p><u>Rekomendowane dawkowanie mepolizumabu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg (podskórnice) co 4 tygodnie (dorośli). <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Niniejsze wytyczne zostały opracowane zgodnie z procesem opracowywania wytycznych American College of Rheumatology (ACR) przy użyciu metodologii Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) w celu oceny jakości dowodów i opracowania zaleceń. <i>Silne zalecenie – poparte dowodami o umiarkowanej lub wysokiej jakości. W przypadku silnego zalecenia rekomendowany sposób postępowania dotyczyłby wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów. Tylko niewielka część lekarzy/pacjentów nie chciałaby przestrzegać zalecenia. W rzadkich przypadkach silne zalecenie może opierać się na dowodach o bardzo niskiej lub niskiej pewności.</i> <i>Warunkowe zalecenie – poparte dowodami o niższej jakości lub bliską równowagą między pożądanymi i niepożądanymi wynikami. W przypadku warunkowego zalecenia zalecany sposób postępowania dotyczyłby większości pacjentów, ale alternatywa jest rozsądnym rozważeniem. Warunkowe zalecenia zawsze uzasadniają wspólne podejście do podejmowania decyzji. Podaje się pewne warunki, przy spełnieniu których można rozważyć alternatywę.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> w publikacji nie przedstawiono oświadczenia autorów o konfliktach interesów. <u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EULAR 2024 (Europa)</p>	<p>Diagnostyka i leczenie dorosłych pacjentów z zapaleniem naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), w tym eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)</p> <p><u>Indukcja remisji EGPA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu indukcji remisji w nowo występującym lub nawracającym EGPA z objawami zagrażającymi narządom lub zagrażającymi życiu, zaleca się leczenie kombinacją dużych dawek glikokortykosteroidów i cyklofosfamidu. Alternatywą może być skojarzenie dużych dawek glikokortykosteroidów i rytuksymabu (LoE: 2B, SoR: B). • W celu indukcji remisji w nowo powstałym lub nawracającym EGPA bez objawów zagrażających narządom lub życiu zaleca się leczenie glikokortykosteroidami (LoE: 2B, SoR: B). • W celu indukcji remisji u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA bez aktywnej choroby zagrażającej narządom lub życiu zaleca się stosowanie mepolizumabu (LoE: 1B, SoR: B). <p><u>Utrzymanie remisji EGPA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu utrzymania remisji EGPA po indukcji remisji choroby zagrażającej narządom lub życiu, należy rozważyć leczenie metotreksatem†, azatiopryną‡, mepolizumabem‡ lub rytuksymabem‡ (‡: LoE: 4, SoR: C; †: LoE: 2B, SoR: B). • W celu utrzymania remisji nawracającego EGPA po indukcji remisji z powodu objawów niezagrażających narządom lub życiu w momencie nawrotu, zaleca się leczenie mepolizumabem (LoE: 1B, SoR: A). <p>LoE określono dla różnych części każdego zalecenia (oznaczono je różnymi znakami, takimi jak * lub †).</p> <p><u>Przyjęte definicje dotyczące stanów aktywności choroby w AAV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna choroba – obecność typowych oznak, objawów lub innych cech (takich jak kłębuszkowe zapalenie nerek lub guzki płucne) aktywnego AAV; • remisja – brak typowych oznak, objawów lub innych cech aktywnego AAV z terapią immunosupresyjną lub bez niej; • trwała remisja – brak typowych oznak, objawów lub innych cech aktywnego AAV przez określony czas, z terapią immunosupresyjną lub bez niej; • odpowiedź - ≥50% reedukacja wyniku aktywności choroby i brak nowych objawów; • nawrót – nawrót aktywnego AAV po okresie remisji; • oporność – niezmiennione lub nasilone oznaki, objawy lub inne cechy aktywnego AAV po okresie standardowej terapii indukcyjnej (należy wykluczyć uszkodzenia, infekcje, skutki uboczne leczenia lub choroby współistniejące, jako potencjalne przyczyny utrzymujących się lub nasilonych objawów choroby). <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p>Poziom dowodów (LoE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1A – na podstawie metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych, • 1B – na podstawie co najmniej jednego randomizowanego badania kontrolowanego, • 2A – na podstawie co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji, • 2B – na podstawie co najmniej jednego rodzaju badania quasi-eksperymentalnego, • 3 – na podstawie badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji lub badania kliniczno-kontrolne, • 4 – na podstawie raportów lub opinii komitetów ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów. <p>Siła rekomendacji (SoR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – dowody poziomu 1, • B – dowody poziomu 2 lub zalecenia ekstrapolowane z dowodów poziomu 1, • C – dowody poziomu 3 lub zalecenia ekstrapolowane z dowodów poziomu 1 lub 2, • D – dowody poziomu 4 lub zalecenia ekstrapolowane z dowodów poziomu 2 lub 3. <p><u>Konflikt interesów:</u> w publikacji przedstawiono oświadczenia autorów o konfliktach interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> EULAR.</p>
<p>Emmi 2023</p>	<p>Wytyczne oparte na dowodach dotyczące diagnostyki i leczenia eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie indukujące remisję powinno być dostosowane na podstawie objawów klinicznych o znaczeniu prognostycznym. Przy wyborze strategii indukujących remisję należy wziąć pod uwagę objawy zagrażające narządom ujęte w Five-Factor Score (niewydolność nerek, białkomocz, kardiomiopatia, zajęcie przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego), a także neuropatię obwodową i inne rzadkie objawy (na przykład krwawienie pęcherzykowe) (LoE: 2b, SoR: B, LoA: 9,5). • W celu indukcji remisji u pacjentów z nowo występującym, aktywnym EGPA, glikokortykosteroidy powinny być podawane jako terapia początkowa. U pacjentów z ciężką postacią choroby (niekorzystne czynniki prognostyczne omówione w rekomendacji powyżej) należy dodać cyklofosfamid lub jako alternatywę, rytuksymab. U pacjentów z chorobą o łagodnym przebiegu należy stosować wyłącznie glikokortykosteroidy (LoE: 2b, SoR: B, LoA: 8,4). • W celu utrzymania remisji u pacjentów z ciężkim EGPA zalecamy stosowanie rytuksymabu, mepolizumabu lub tradycyjnych DMARD w połączeniu z glikokortykosteroidami. U pacjentów z łagodnym EGPA sugerujemy stosowanie glikokortykosteroidów w monoterapii lub w połączeniu z mepolizumabem. Glikokortykosteroidy należy stopniowo zmniejszać do minimalnej skutecznej dawki w celu zmniejszenia toksyczności (LoE: 2b, SoR: B, LoA: 8,2). • Nawrót EGPA jest definiowany jako nawrót objawów klinicznych przypisywanych aktywnej chorobie po okresie remisji. Konieczność zwiększenia dawki glikokortykoidów lub rozpoczęcia lub zwiększenia dawki leku immunosupresyjnego należy również uznać za nawrót. Nawrót lub nowy początek układowego zapalenia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>naczyń (nawrót układowy) należy odróżnić od izolowanego zaostrzenia astmy i objawów laryngologicznych (nawrót oddechowy) (LoE: 5, SoR: D, LoA: 9,4).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nawroty należy leczyć w zależności od rodzaju (ogólnoustrojowe kontra oddechowe) i ciężkości. W przypadku ciężkich nawrotów ogólnoustrojowych zalecamy stosowanie rytuksymabu lub cyklofosfamidu z glikokortykosteroidami. W przypadku łagodnych nawrotów ogólnoustrojowych i oddechowych zalecamy zwiększenie dawki glikokortykosteroidów i/lub dodanie mepolizumabu (LoE: 2b, SoR: C, LoA: 8,9). • Oporny EGPA jest definiowany jako niezmienną lub zwiększoną aktywność choroby po 4 tygodniach odpowiedniej terapii indukującej remisję. Utrzymywanie się lub pogorszenie objawów ogólnoustrojowych należy odróżnić od objawów oddechowych (LoE: 5, SoR: D, LoA: 9,1). • Inhibitor IL-5 mepolizumab w połączeniu z glikokortykosteroidami jest zalecany w celu wywołania remisji u pacjentów z nawracająco-opornym EGPA bez objawów zagrażających narządom lub życiu. Mepolizumab może być również stosowany w celu utrzymania remisji, szczególnie u pacjentów wymagających dziennej dawki prednizonu $\geq 7,5$ mg w celu kontrolowania objawów oddechowych (LoE: 2b, SoR: B, LoA: 9,3). • U pacjentów z EGPA, u których występuje aktywna astma lub zajęcie laryngologiczne, należy zoptymalizować miejscową i/lub wziewną terapię. Podejście do leczenia tych objawów choroby musi obejmować specjalistów, takich jak pulmonolodzy i otolaryngolodzy (LoE: 5, SoR: D, LoA: 9,8). • Decyzje dotyczące leczenia należy modyfikować w razie potrzeby w przypadku szczególnych grup pacjentów, takich jak dzieci, pacjenci w podeszłym wieku, kobiety w wieku rozrodczym i osoby z chorobami współistniejącymi. Nadal nie ma dowodów na to, że różne fenotypy (takie jak ANCA-dodatnie w porównaniu z ANCA-ujemne) wymagają różnych podejść (LoE: 5, SoR: D, LoA: 9,7). • Chociaż niektóre parametry laboratoryjne (na przykład liczba eozynofili lub ANCA) są powszechnie monitorowane, nie ma wiarygodnych biomarkerów do pomiaru aktywności choroby w EGPA. Aktywność choroby należy zatem oceniać wyłącznie w trakcie obserwacji, używając sprawdzonych narzędzi klinicznych (LoE: 5, SoR: D, LoA: 9,4). • Zaleca się rutynowe monitorowanie objawów związanych z EGPA, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji płuc, zdarzeń sercowo-naczyniowych i powikłań neurologicznych. Zaleca się również długoterminowe monitorowanie chorób współistniejących (takich jak rak, infekcje i osteoporoza) (LoE: 2b, SoR: B, LoA: 9,7). <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Poziom dowodów (LoE): <i>Poziom dowodów oceniano zgodnie z systemem ocen Oxford Centre for Evidence-Based Medicine i na podstawie projektu i ważności dostępnych badań, w skali od 1a (systematyczne przeglądy randomizowanych badań kontrolowanych) do 5 (opinia eksperta).</i> Siła rekomendacji (SoR): <i>Ocenę oparto na całości dowodów, stosując skalę literową od A (najwyższy; spójne badania poziomu 1) do D (najniższy; dowody poziomu 5 lub bardzo niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu).</i> Poziom zgody (LoA): <i>W przypadku każdego zalecenia członkowie grupy głoszącej zostali poproszeni za pomocą e-ankiety o ocenę poziomu zgody z każdym stwierdzeniem w skali 0-10 (gdzie 0 oznacza brak zgody, a 10 oznacza pełną zgodę), na podstawie zarówno dostępnych dowodów z literatury, jak i własnej wiedzy specjalistycznej.</i> <u>Konflikt interesów:</u> w publikacji przedstawiono oświadczenia autorów o konfliktach interesów. <u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>

Skróty: AAV – zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides); ACR – American College of Rheumatology; ANCA - przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. antineutrophil cytoplasmic antibody); DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs); GKS – glikokortykosteroidy; EGPA – eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis); EULAR – The European Alliance of Associations for Rheumatology; LoE – poziom dowodów (ang. level of evidence); SoR – siła rekomendacji (ang. strength of recommendation).

W przypadku wnioskowanej populacji pacjentów zdefiniowanej zgodnie z uzgodnionym programem lekowym, tj. z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA pomimo stosowania leczenia podtrzymującego i/lub leczenia indukującego remisję, odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie wnioskowanej technologii medycznej.

W wytycznych ACR 2021 podkreślono, że mepolizumab jest zalecany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu nieciężkiej, nawracającej choroby u pacjentów otrzymujących metotreksat, azatioprynę lub mykofenolan mofetylu, zamiast zmiany na alternatywny środek z tej grupy. Dodatkowo, w przypadku pacjentów z nieciężkim, nawracającym EGPA, którzy otrzymują monoterapię glikokortykosteroidami w niskich dawkach, wskazuje się, że rozpoczęcie leczenia mepolizumabem byłoby lepsze niż dodanie metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu. W wytycznych EULAR 2024 w celu indukcji remisji u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA bez aktywnej choroby zagrażającej narządom lub życiu (definicja nieciężkiej choroby zgodnie z wytycznymi ACR 2021) również zaleca się stosowanie mepolizumabu. Wytyczne Emmi 2023 dostarczają zbieżnych wniosków – u pacjentów z nawrotami i chorobą oporną o łagodnym przebiegu glikokortykosteroidy w połączeniu z mepolizumabem są często skuteczne w utrzymaniu remisji.

W przypadku leczenia nawrotu choroby z ciężkimi objawami nie wymieniono wśród zalecanych terapii mepolizumabu, co jest także zgodne z treścią wytycznych EULAR 2024, gdzie w nawracającym EGPA z objawami zagrażającymi narządom lub zagrażającymi życiu (definicja ciężkiej choroby zgodnie z wytycznymi

ACR 2021) nie odniesiono się do mepolizumabu. W tej grupie pacjentów w celu przywrócenia remisji wytyczne rekomendują leczenie cyklofosfamidem lub rytuksymabem w skojarzeniu z dużymi dawkami glikokortykosteroidów (EULAR 2024) lub rytuksymabem zamiast przechodzenia na cyklofosfamid (ACR 2021). W przypadku ciężkich nawrotów ogólnoustrojowych wytyczne Emmi 2023, podobnie jak reszta wytycznych, zalecają stosowanie rytuksymabu lub cyklofosfamidu z glikokortykosteroidami.

Należy jednocześnie podkreślić, że zalecenia dot. leczenia EGPA mają warunkowy/słaby charakter, częściowo ze względu na niską jakość dowodów naukowych, gdzie w wytycznych ACR 2021 wskazano, że w EGPA przeprowadzono dotychczas niewiele randomizowanych badań kontrolowanych.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych oraz 2 organizacji reprezentujących pacjentów. Do dnia publikacji AWA otrzymano 3 opinie, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 12. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii	
-	<i>Różnica BVAS o minimum 1 punkt Redukcja dawki GKS o minimum 50% Ale brak na to potwierdzenia w wynikach badań</i>
dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ Konsultant Wojewódzka w dziedzinie alergologii	
Całkowita remisja Remisja częściowa BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score (kwestionariusz oceny aktywności zapalenia naczyń Birmingham); Redukcja glikokortykosteroidów doustnych VDI, Vasculitis Damage Index (wskaźnik uszkodzeń w wyniku zapalenia naczyń)	-
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski Prezes Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego	
<i>Znaczące obniżenie aktywności choroby ocenianej poprzez obniżenie aktywności lub normalizacja parametrów zapalenia</i>	<i>Zmniejszenie nasilenia subiektywnych objawów klinicznych</i>

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii						
Dorośli pacjenci z nawracająco-ustępującą postacią EGPA definiowaną jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS ≥ 3) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu,	<i>Metotrexat Azatiopryna, lub Rtx (rituksymab) \pm dGKS</i>	40%	35%	□	□	<i>Ze względu na to, że nikt nie ocenia leczenia z takim zawężonym czasowo kryterium (tylko pacjenci z zaostrzeniem w poprzedzających 6 miesiącach) nie można tego właściwie ocenić. Jednocześnie w tym kryterium ujęte są wyłącznie osoby</i>

pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*						z jednym schematem terapii: GKS+immunosupresja, a znaczna część pacjentów w codziennej praktyce klinicznej pozostaje wyłącznie na leczeniu GKS * * * * *. Z tych powodów w literaturze nie znajdzie się wiarygodnych danych dotyczącej tak wybranej podgrupy. Wszystkie stosowane technologie traktowane są jako podobnie skuteczne i zbliżone cenowo
	Mepolizumab ± dGKS	5%	15%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	j.w. tak mały wzrost ze względu na trudne do spełnienia (nierealne) kryterium kwalifikacji
	GKS w monoterapii	55%	50%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	j.w.
Dorośli pacjenci z oporną na leczenie postacią EGPA w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu definiowaną jako: • brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby (BVAS <3) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, lub • nawrót aktywnej choroby (BVAS ≥3) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	Ciężki nawrót: Duże dawki dGKS (0,75–1 mg/kg/d) lub pulsy metyloprednizolonu 0,5–1 g i.v. (o ile wskazane klinicznie) + Cyklofosfamid(CF) albo Rtx	95%	0%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	j.w.
	Ciężki nawrót (niezgodnie ze standardami) Tylko GKS pulsy, potem dGKS	5%	0%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	j.w.
	Nawrót bez objawów zagrażających życiu: dGKS w monoterapii	80%	20%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	j.w.
	Nawrót bez objawów zagrażających życiu: dGKS + immunosupresja (ale to niezgodne z zaleceniami i)	20%	0%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	j.w.
	Nawrót bez objawów zagrażających życiu: Mepolizumab ± dGKS	0%	80%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	j.w.

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski Prezes Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego						
Dorośli pacjenci z nawracająco-ustępującą postacią EGPA definiowaną jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 3) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu, pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	GKS	100%	100% (ewentualnie obniżenie dawki lub próba odstawienia)	■	□	Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, al. 2021 American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2021;73(8):1366-83. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, Cottin V, Franceschini F, Del Giacco S, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: European Multicenter Observational Study. Arthritis rheumatology (Hoboken NJ). 2022;74(2):295-306. Jayne DRW, Terrier B, Hellmich B, Khouty P, Baylis L, Bentley et al. Mepolizumab has clinical benefits including oral corticosteroid sparing irrespective of baseline EGPA characteristics. ERJ open research. 2024;10(1)
	mykofenolan mofetylu	80%	50%	□	□	Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, al. 2021 American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2021;73(8):1366-83.
	azatiopryna	20%	50%	□	□	
	metotreksat	20%	10%	□	□	
	cyklofosfamid	20%	10%	□	■	
Dorośli pacjenci z oporną na leczenie postacią EGPA w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu definiowaną jako: • brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby (BVAS <3) pomimo stosowania zalecanego	GKS	100%	100% (ewentualnie obniżenie dawki lub próba odstawienia)	■	□	Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, al. 2021 American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2021;73(8):1366-83. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, Cottin V, Franceschini F, Del Giacco S, et al.

przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, lub • nawrót aktywnej choroby (BVAS ≥ 3) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*						<i>Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: European Multicenter Observational Study. Althritis rheumatology (Hoboken NJ). 2022;74(2):295-306. Jayne DRW, Terrier B, Hellmich B, Khouty P, Baylis L, Bentley et al. Mepolizumab has clinical benefits including oral corticosteroid sparing irrespective o baseline EGPA characteristics. ERJ open research. 2024;10(1)</i>
	<i>cyklofosfamid</i>	30%	20%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, al. 2021 American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2021;73(8):1366-83.</i>
	<i>mykofenolan mofetylu</i>	50%	30%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<i>rytuksymab</i>	10%	5%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	<i>azatiopryna</i>	20%	10%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ Konsultant Wojewódzka w dziedzinie alergologii						
Dorośli pacjenci z nawracająco-ustępującą postacią EGPA definiowaną jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS ≥ 3) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu, pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	Doustne Steroidy			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Niesteroidowe leki immunosupresyjne			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Leczenie biologiczne (nierefundowane)			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

PL –program lekowy

*Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego

Odpowiedzi ekspertów na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii	dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ Konsultant Wojewódzka w dziedzinie alergologii	prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski Prezes Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p><i>Leki stosowane obecnie w EGPA nie są zarejestrowane w leczeniu tego schorzenia – ich stosowanie wynika z ekstrapolacji badań nad GPA, która jest chorobą o innej patogenezie, różniącą się przede wszystkim dominacją w obrazie klinicznym zapalenia naczyń, w przeciwieństwie do EGPA, gdzie objawy zależą w największym stopniu od nacieków eozynofilowych. Stąd w przypadku EGPA znacznie większa skuteczność leków wpływających na zapalenie eozynofilowe. Jednocześnie stosowane obecnie terapie charakteryzują się występowaniem licznych, często ciężkich i obciążających chorego działań niepożądanych, których leczenie generuje wysokie koszty, w przeciwieństwie do terapii mepolizumabem, którego bezpieczeństwo zostało dowiedzione w licznych badaniach, w tym dużych badaniach RWE. Z tego powodu przy ocenie efektywności kosztowej różnych terapii należy brać pod uwagę koszty leczenia chorób wynikających z długotrwałego stosowania GKS i terapii immunosupresyjnej.</i></p> <p><i>Jednocześnie wstępne doświadczenia naszego ośrodka (obecnie 12 osób leczonych biologicznie mepolizumabem lub benralizumabem) wskazują na dużą skuteczność tych terapii. Obecnie u żadnego z pacjentów nie obserwowano zaostrzeń EGPA, u wszystkich chorych odstawiono leki immunosupresyjne, a u większości odstawiono GKS. Ponadto należy podkreślić, że EGPA (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) to choroba rzadka (https://www.orpha.net/en/disease/detail/183), posiadająca kod ORPHA:183. Liczba ośrodków w Polsce, posiadających doświadczenie w leczeniu tej choroby to przede wszystkim nieliczne ośrodki alergo-pneumonologiczne (większość) i reumatologiczne (mniej). Warto zaznaczyć, że pacjent z EGPA najczęściej zgłosi się do pneumonologa/alergologa ze względu na objawy ze strony układu oddechowego (ciężka astma, polipy nosa, nacieki w płucach), znacznie rzadziej ze względu na problemy reumatyczne, kardiologiczne czy nefrologiczne). Objawy płucne to najczęstszy początek choroby.</i></p>	<p><i>Nadmierne stosowanie niespecyficznego leczenia dGKS lub lekami immunosupresyjnymi jest związane z ryzykiem nawrotu i występowaniem zdarzeń niepożądanych a redukcja dawki dGKS często prowadzi do nawrotu EGPA. Leki te (dGKS oraz leki immunosupresyjne) nie wykazują przewagi względem placebo w zapobieganiu nawrotom choroby.</i></p>	<p><i>Brak programu lekowego.</i></p>

<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Należy dążyć do włączania na wczesnym etapie choroby leków bezpiecznych i działających skutecznie, takich jak mepolizumab i benralizumab, przy czym należy podkreślić ze zgodnie z obowiązującymi standardami* miejsce dla leków biologicznych, to:</p> <p>1) utrzymanie remisji u pacjentów z ciężką postacią EGPA (inna równorzędna opcja: rytuksymab, tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby) w połączeniu z GKS; a także utrzymanie remisji innej niż ciężka postaci EGPA w skojarzeniu z GKS (inna równorzędna opcja: GKS w monoterapii); włączenie mepolizumabu pozwala na utrzymanie dobrej kontroli astmy i redukcję lub odstawienie GKS ogólnoustrojowych, co redukuje działania niepożądane związane z leczeniem</p> <p>2) inny niż ciężki nawrót EGPA systemowy (zalecane postępowanie to zwiększenie dawki GKS lub dodanie mepolizumabu) lub dotyczący układu oddechowego (zalecane postępowanie: 1. etap – optymalizacja leczenia miejscowego; 2. etap – GKS podawane ogólnie w dawce 0,5-1 mg/kg/d przez 5-7 dni; 3. etap – dodanie mepolizumabu)</p> <p>3) indukcja remisji u pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową postacią EGPA bez objawów zagrażających trwałym uszkodzeniem narządów lub stanowiących zagrożenie życia, w skojarzeniu z GKS; mepolizumab może być również stosowany w celu utrzymania remisji, szczególnie u pacjentów wymagających dziennej dawki prednizonu $\geq 7,5$ mg dla kontroli objawów ze strony układu oddechowego</p>	<p>Zgodnie z publikacjami leczenie mepolizumabem pozwala na uzyskanie trwałej remisji oraz zmniejsza uszkodzenie narządów końcowych. Jest lekiem zalecanym w wytycznych klinicznych (ACR, EULAR) do stosowania u pacjentów z aktywną, inną niż ciężką (tj. bez zajęcia narządów ani niezagrażających życiu) chorobą. Wg zaleceń EULAR można rozważyć zastosowanie mepolizumabu w celu utrzymania remisji EGPA po indukcji remisji z powodu choroby zagrażającej narządom lub zagrażającej życiu.</p>	<p>W ostateczności program lekowy, chociaż optymalnym rozwiązaniem byłaby otwarta dostępność leku w lecznictwie szpitalnym</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>Biorąc pod uwagę doświadczenia naszego ośrodka nie przewidujemy problemów.</p>	<p>Brak</p>	<p>j.w.</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</p>	<p>Nie przewidujemy elementów ryzyka związanych z nadużyciem/niewłaściwym zastosowaniem ocenianej technologii pod warunkiem właściwego rozpoznania choroby, co ze względu na jej rzadkość występowania może być trudne.</p>	<p>Brak</p>	<p>Nie widzę dużego prawdopodobieństwa takiego zagrożenia</p>

<p>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p><i>Wydaje się, że są to pacjenci z dominującym fenotypem zapalenia eozynofilowego, czyli ANCA ujemni (bez obecności przeciwciał ANCA) Stanowią oni większość pacjentów – np. w badaniu MIRRA** stanowili oni podgrupę zaledwie 10% chorych podczas gdy ogólne dane szacują tę populację na 30-40% chorych*.</i></p>	<p><i>W badaniach stosowanie mepolizumabu wykazało skuteczność niezależnie od fenotypu zapalenia naczyń (statusu ANCA, BVAS, VDI).</i></p>	<p><i>Pacjenci z ciężkim zajęciem narządów wewnętrznych</i></p>
<p>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p><i>Nie należy terapii włączać w leczeniu zaostrzenia lub nowego rozpoznania u pacjentów z przebiegiem zagrażającym życiu – brak badań w tej populacji chorych.</i></p>	<p><i>Nie</i></p>	<p><i>Pacjenci o lekkim przebiegu choroby dobrze reagujący na leczenie konwencjonalne</i></p>
<p>Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).</p>	<p><i>Brak kontynuacji leczenia GKS; niestosowanie lub odstawienie (o ile były stosowane) leków immunosupresyjnych</i></p>	<p><i>Brak danych</i></p>	<p><i>Wysokie dawki sterydów i związane z tym powikłania</i></p>
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych;</p>	<p><i>terapia jest bardzo skuteczna terapia jest bardzo bezpieczna W efekcie jej stosowania dochodzi do redukcji zużycia dGKS i leków immunosupresyjnych, W efekcie wpłynęło to na znaczną redukcję kosztów związanych z: obciążeniem służby zdrowia (redukcja hospitalizacji, nieplanowanych i planowanych wizyt), leczenia działań niepożądanych, wpływem na jakość życia i koszty pośrednie (prezenteizm i absenteizm)</i></p>	<p><i>a) Mepolizumab umożliwia redukcję dawki dGKS co zmniejsza toksyczność związaną ze stosowaniem dGKS oraz leków immunosupresyjnych, chroni przed uszkodzeniem narządów. W badaniach klinicznych profil AE mepolizumabu był podobny do profilu w grupie placebo jest to całkowicie odmienny profil bezpieczeństwa do obecnie dostępnych terapii. Dodatkowo mepolizumab umożliwia osiągnięcie remisji całkowitej lub częściowej w badaniach prowadzonych warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u ponad 90% pacjentów.</i></p>	<p><i>Przebieg choroby zagrażający życiu, a z drugiej strony stosunkowo nieliczna grupa chorych</i></p>

<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia:</p> <p>b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>Nie widzę takich argumentów</p>	<p>b) -</p>	<p>-</p>
<p>Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</p>	<p>Piśmiennictwo <i>*Emmi G. et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Nat Rev Rheumatol. 2023 Jun;19(6):378-393.doi: 10.1038/s41584-023-00958-w.</i> <i>**Wechsler ME et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med. 2017 May 18;376(20):1921-1932.doi: 10.1056/NEJMoa1702079.</i> <i>*** Wechsler ME et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med 2024;390:911-921 DOI: 10.1056/NEJMoa2311155</i></p>	<p><i>Bettiol A i wsp. Arthritis Rheumatol 2022;74:295-306;</i> <i>Wechsler ME i wsp. N Engl J Med. 2017;376:1921-1932.</i> <i>Hellmich B i wsp. Ann Rheum Dis 2023</i> <i>Grayson PC i wsp. Ann Rheum Dis 2022; 81:309-314</i></p>	<p>Nie znam.</p>

<p>Proszę również o odpowiedź na dodatkowe pytania w zakresie treści proponowanego programu lekowego przedstawione poniżej:</p> <p>a) Czy prawidłowym podejściem jest zaimplementowanie wskazania EGPA (eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, przedmiotowe wskazanie) oraz wskazania HES (zespół hipereozynofilowy, procedowanego oddzielnym wnioskiem) do oddzielnych programów lekowych;</p> <p>b) Czy prawidłowym podejściem jest włączenie wskazania EGPA do programu B.75 „Leczenie chorych na aktywna postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”</p>	<p>a) <i>Tak, EGPA i HES powinny znaleźć się w oddzielnych programach lekowych, ponieważ nie należą stricte do zapaleń naczyń, ale do schorzeń, które zależą i są związane z naciekami eozynofilowym. Stąd wynika inne podejście do ich diagnostyki, a przede wszystkim terapii. W związku z tym inny jest zakres wykonywanych badań, inaczej podchodzi się do oceny aktywności choroby (w przypadku EGPA korzysta się ze skali BVAS zwalidowanej wyłącznie dla GPA, a której punktacja pomimo znacznej aktywności choroby jest istotnie niższa dla EGPA w porównaniu z GPA).</i></p> <p>b) <i>W mojej ocenie włączenie EGPA do programu B.75 nie jest dobrym rozwiązaniem. Terapia prowadzona powinna być jak dotąd przede wszystkim w ośrodkach pulmonologicznych i alergologicznych, z dołączeniem ośrodków reumatologicznych, a leczenie mogłoby być nadzorowane przez Zespół Koordynujący ds. Chorób Ultrazadzkich</i></p>	<p>a) <i>Ze względu na skomplikowany proces diagnostyczny rozróżniający oba wskazania mogłyby być w jednym programie lekowym.</i></p>	<p>a) Tak b) Tak</p>
<p>Inne uwagi</p>	<p>-</p>	<p>Brak</p>	<p><i>Generalnie nie jestem zwolennikiem programów lekowych. Ten twór administracyjny funkcjonuje tylko w Polsce i przysparza lekarzom i administracji szpitali wielu problemów i obciążeń administracyjnych. Dla przykładu, aktualnie wstrzymane jest włączanie nowo zakwalifikowanych pacjentów do programów lekowych ze względu na brak finansowania nadwykonań. Pozytywne odniesienie się do przedstawionego projektu traktuję jako aktualnie jedyną możliwość dostępu do proponowanej terapii.</i></p>

Odpowiedzi przedstawicieli 2 organizacji reprezentujących pacjentów: Pani Alicji Boldt-Karolskiej z Fundacji Centrum Walki z Alergią oraz [REDAKTOWANE], przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Odpowiedzi przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów

Pytanie	[REDAKTOWANE]	Alicja Boldt-Karolska Wiceprezes Zarządu Fundacji Centrum Walki z Alergią
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<ul style="list-style-type: none"> - ciężka astma, - przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, - powikłania kardiologiczne, - powikłania pulmonologiczne, - neuropatia obwodowa, - bóle mięśni i stawów, - osłabienie, większa skłonność do infekcji, - przewlekłe zmęczenie. 	<p><i>Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA), jest układową, ciężką chorobą zapalną prowadzącą do niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci pacjenta w krótkim czasie od diagnozy — średnio ok 5 lat. Jakość życia chorych z powodu przebiegu i objawów choroby jest bardzo niska. Najczęściej dotkliwymi objawami, które towarzyszą EGPA są: alergia, astma ciężka, powikłania pulmonologiczne — duszność i zapalenia płuc, liczne infekcje, powikłania kardiologiczne spowodowane niewydolnością krążenia, powikłania neurologiczne - polineuropatia, zmiany skórne w postaci wysypek, ogólne osłabienie, silne bóle mięśni i stawów. Ponadto w wyniku choroby dochodzi do osłabienia stanu psychicznego pacjentów objawiającego się najczęściej depresją.</i></p>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<ul style="list-style-type: none"> - przy obecnych dostępnych metodach leczenia, Pacjenci z EGPA mimo tego, że objawy są zredukowane nadal odczuwają skutki choroby takie jak astma, przewlekłe zapalenie zatok co uniemożliwia normalne funkcjonowanie, - obecnie w Polsce brak ukierunkowanego leczenia eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) zarówno u dorosłych jak i u dzieci, - brak dostępu do leczenia biologicznego EGPA, - brak terapii wspomagającej leczenie EGPA, która daje możliwość ograniczenia lub całkowitego odstawienia doustnych glikokortykosteroidów (dGKS). Większość pacjentów przyjmuje dGKS przez wiele lat rozwijając odległe poważne działania niepożądane tej grupy leków tj. otyłość, osteoporoza, zaćma, rozstępny, zaburzenia zachowania itd., - pacjenci przez wiele lat przyjmują cyklofosfamid, który ma wiele działań niepożądanych w tym większą predyspozycję do nowotworów i bezpłodność u często młodych osób 	<p><i>Problemem w leczeniu EGPA w Polsce to brak możliwości leczenia terapią biologiczną Nucala zarejestrowaną na świecie przez FDA i EMA w tym wskazaniu, która przynosi spektakularne efekty w postaci remisji choroby i powrotu pacjentów do normalnego funkcjonowania. Brak dostępu do tej terapii pozbawia lekarzy skutecznego narzędzia do walki z chorobą, w związku z czym stosują dostępne leki przeciwzapalne tzw. doustne glikokortykosteroidy (dGKS), które nie leczą przyczyny tylko łagodzą objawy prowadząc do rozwoju kolejnych, obciążających chorób typu: osteoporoza, cukrzyca, otyłości czy zaćma. Ponadto, często stosowanym lekiem w EGPA jest cyklofosfamid, który w swoich działaniach niepożądanych prowadzić może do niepłodności czy też rozwoju chorób nowotworowych, co stanowi kolejne zagrożenie dla życia i zdrowia pacjentów. Tak więc, obecny standard leczenia EGPA nie prowadzi do wyleczenia, ale przy całym spektrum jakim jest eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń dodatkowo obciąża chorych.</i></p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<ul style="list-style-type: none"> - dostęp do nowoczesnego i skutecznego leczenia biologicznego mepolizumabem, - pacjenci ze Stowarzyszenia Vasculitis z EGPA, którzy dostali mepolizumab z innych wskazań medycznych, często uzyskiwali pełną remisję choroby i nie mieli żadnych objawów, ani skutków ubocznych tego leku. To leczenie pozwoliło im często zredukować do minimum przyjmowanie dGKS lub ich całkowite odstawienie, a skutki uboczne takie jak przewlekłe zmęczenie, otyłość nadpobudliwość ustąpiły całkowicie. Jednej Pacjentce, po zastosowaniu leczenia mepolizumabem udało się nawet zająć w ciążę po wielu latach starań. 	<p><i>W leczeniu pacjentów z EGPA istotnym elementem jest wykrycie choroby na jak najwcześniejszym etapie jej objawów i; rozwoju oraz zastosowanie ukierunkowanego na eozynofile leczenia biologicznego. Zdając sobie sprawę z podłoża choroby, którym są eozynofile, badania krwi z rozmazem, stają się priorytetem wczesnego rozpoznania EGPA. Wiąże się to z edukacją lekarzy POZ i uwrażliwieniem ich na choroby wywołane przez eozynofile, które dotyczą nie tylko EGPA, ale również astmy, polipów nosa czy też hypereozynofilia tzw. HES.</i></p> <p><i>Kolejną potrzebą, która poprawiłaby los pacjentów z EGPA jest refundacja Nucali i udostępnienie pacjentom leku z nawracająco-postępującą oraz oporną na leczenie postacią choroby, dotyczy to również dzieci w wieku pow. 6 roku życia. Optymalnym dla pacjentów byłoby wprowadzenie tego leku do programu lekowego, jako terapii pierwszego wyboru, co pozwoliłoby na uniknięcie kaskady rozwoju chorób współtowarzyszących wywołanych nie tylko przez samą chorobę, ale również przez leki stosowane jako standard leczenia. Biorąc pod uwagę liczbę zachorowań w Polsce rocznie na EGPA, którą szacuje się na ok 100 osób, program lekowy powinien zapewniać leczenie wszystkim nowo zdiagnozowanym pacjentom.</i></p>

<p>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dostęp do najskuteczniejszego i bezpiecznego leczenia powodującego remisję choroby, a tym samym brak objawów EGPA, - możliwość prowadzenia normalnego życia bez objawów choroby i pracy w zawodzie, - możliwość redukcji lub odstawienia dGKS, - dostęp do terapii, która nie wpływa na płodność w przeciwieństwie do cyklofosfamidu. 	<p>Badania EAP oraz informacje udostępnianie naszej organizacji od pacjentów, którzy otrzymują Nucałę w ramach RTDL pokazują, że leczenie tą terapią przynosi częściową lub całkowitą remisję choroby oraz ustąpienie objawów. Pacjenci dzięki leczeniu często powracają do normalnego funkcjonowania i w większości mogą odstawić całkowicie lub częściowo dGKS. Ponadto jest to lek wygodny w podaniu, pacjenci mogliby go aplikować samodzielnie w warunkach domowych, co przynosi znaczące korzyści nie tylko dla samych chorych, którzy nie musieli by jeździć do dalekich ośrodków leczniczych, ale również przynosi oszczędności dla systemu ochrony zdrowia, ponieważ nie będą generować kosztów wizyt lekarskich. Dostęp do leku pozwoli pacjentom na powrót do życia społecznego, rodzinnego i zawodowego. Nucała poprawia jakość życia chorych, co jest ważnym aspektem w leczeniu</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>- mamy nadzieję, że kryteria włączenia umożliwią objęcie leczeniem większość Pacjentów, w tym dzieci.</p>	<p>ChPL leku Nucała oraz informacje udzielane przez pacjentów otrzymujących Nucałę kierowane do naszej organizacji, pokazuje że lek jest dobrze tolerowany, bezpieczny i skuteczny. Lek jest oczekiwany przez pacjentów, ze względu na korzyści terapeutyczne, nie widzimy problemów w związku z jej stosowaniem.</p>
<p>Inne uwagi.</p>	<p>- proszę o rozważenie w przyszłości programu lekowego z benralizumabem u pacjentów z EGPA, jako skutecznej terapii.</p>	<p>Rzadkość choroby EGPA według naszej organizacji wymaga stworzenia ośrodków referencyjnych, gdzie pacjenci mogliby być kierowani na szczegółową diagnostykę i leczenie w ramach programu. Rekomendujemy również powołanie Zespołu ds. Leczenia rzadkich chorób eozynofilowych, który mógłby stworzyć rejestr „Rzadkich chorób Eozynofilowych”, pomocny w monitorowaniu choroby i wprowadzaniu optymalnych rozwiązań terapeutycznych niezbędnych do właściwej opieki and pacjentem dla lekarzy i systemu ochrony zdrowia.</p>

Odpowiedzi ekspertów klinicznych na dodatkowe pytanie

W toku korespondencji z ekspertami klinicznymi wystosowano również dodatkowe pytanie związane z doprecyzowaniem nazwy jednostki chorobowej, której dotyczy przedmiotowy wniosek, tj.: „Czy termin *"Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń"* (dawniej *Zespół Churga i Strauss*) można używać zamiennie z terminem *"Guzkowate zapalenie naczyń z zajęciem płuc"* oraz *"Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń"*? Czy są to różne nazwy stosowane dla tej samej jednostki chorobowej?”. W odpowiedzi prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk wskazała, że podane jednostki chorobowe mają ten sam kod ICD-10: M.30.1 i są synonimami oraz należy je różnicować z: inne układowe zapalenia naczyń (nie występuje w nich eozynofilia krwi obwodowej); astma ciężka; eozynofilie płucne i inne przyczyny eozynofilii krwi obwodowej (zwłaszcza eozynofilia idiopatyczna, w której nie ma zapalenia naczyń).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. obecnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
 - **prednizon** (produkt leczniczy Encorton); grupa limitowa: 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison; zakres wskazań: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestracyjnych: <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL; **choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL**; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia; poziom odpłatności – ryczałt;
 - **deksametazon** (produkt leczniczy: Demezón, Dexamethasone Krk); grupa limitowa: 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego; zakres wskazań: **we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**; poziom odpłatności – ryczałt;
 - **cyklofosfamid** (produkt leczniczy Endoxan); grupa limitowa: 17.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące -cyklofosfamid; zakres wskazań: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestracyjnych: **choroby autoimmunizacyjne**; amyloidozą; zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; sarkoidozą; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; poziom odpłatności – ryczałt;
 - **metotreksat** (produkt leczniczy: Ebetrexat, Metex, Methofill, Methofill SD, Namaxir, Tullex,); grupa limitowa: 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego, zakres wskazań: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestracyjnych: **choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL**; poziom odpłatności – ryczałt;
 - **azatiopryna** (produkt leczniczy: Azathioprine VIS, Imuran); grupa limitowa: 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – azatiopryna, zakres wskazań: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestracyjnych: <1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>**choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL**; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; poziom odpłatności – ryczałt;
 - **mykofenolan mofetylu** (produkt leczniczy: CellCept, Mycofit, Mycophenolate mofetil Sandoz, Myfenax); grupa limitowa: 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne; zakres wskazań: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku; zakres wskazań pozarejestracyjnych: <1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>**choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności**; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia; poziom odpłatności – ryczałt;
 - **cyklosporyna** (produkt leczniczy: Cycloid, Equoral, Sandimmun Neoral); grupa limitowa: 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory

- kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne; 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne; zakres wskazań: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestacyjnych: <1>**choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL**; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonerwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; poziom odpłatności – ryczałt;
- **chlorochina** (produkt leczniczy: Arechin); grupa limitowa: 192.0, Leki przeciwmalaryczne – chlorochina; zakres wskazań: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestacyjnych: <1>**choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL**; <2>porfirie skórna późna; poziom odpłatności – 30%;
 - **sulfalazyna** (produkt leczniczy: Salazopyrin EN, Sulfasalazin EN Krka, Sulfasalazin Krka); grupa limitowa: 12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita- mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego; zakres wskazań: Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego; zakres wskazań pozarejestacyjnych: **choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL**; poziom odpłatności – ryczałt.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon • Metotreksat • Azatiopryna • Mykofenolan mofetylu • Cyklosporyna • Chlorochina 	<p>Obecnie w Polsce pacjenci chorujący na nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń leczeni są przy wykorzystaniu standardowej opieki zdefiniowanej jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina). Glikokortykosteroidem wykorzystywanym w tym celu jest prednizon.</p> <p>Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego leku Nucala stosuje się go jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (EGPA). W obliczu braku refundowanych aktywnych terapii w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) technologią opcjonalną dla leku Nucala w skojarzeniu z SoC, stanowi standardowe postępowanie obejmujące wykorzystanie stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina).</p> <p>Fakt braku refundowanych aktywnych terapii w leczeniu EGPA dodatkowo podkreśla potrzebę objęcia refundacją terapii przeznaczonych dla pacjentów chorujących na eozynofilową ziarniniakowość z zapaleniem naczyń.</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.</p> <p>Należy jednak mieć na uwadze komentarz Agencji przedstawiony pod niniejszą tabelą.</p>

Komentarz analityka Agencji

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu schemat terapeutyczny opiera się na stosowaniu glikokortykosteroidów, tradycyjnych leków immunosupresyjnych oraz leczeniu biologicznym mepolizumabem.

Wskazane przez Wnioskodawcę komparatory, tj. prednizon należący do grupy doustnych glikokortykosteroidów oraz metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu, będące lekami immunosupresyjnymi, są wymieniane w wytycznych klinicznych i opiniach eksperckich oraz są objęte refundacją, dlatego ich wybór Agencja uznaje za zasadny. Wśród komparatorów przyjętych przez Wnioskodawcę znajdują się także cyklosporyna i chlorochina, które również są objęte refundacją we wnioskowanym wskazaniu. Należy jednak podkreślić, że wnioskowane wskazanie znajduje się w zakresie wskazań pozarejestacyjnych przyjętych komparatorów (przyjmując, że EGPA kwalifikuje się do chorób autoimmunizacyjnych).

Analizując treść wytycznych klinicznych i opinie ekspertów, terapię stosowaną w przypadku leczenia nawrotu choroby z ciężkimi objawami EGPA (zagrożającymi narządom lub życiu) to cyklofosfamid i rytuksymab.

Należy podkreślić, że kryteria kwalifikacji uzgodnionego programu lekowego definiujące wnioskowaną populację nie odnoszą się wprost do obecności objawów zagrażających narządom lub życiu, jedynie wskazano na adekwatną wydolność narządową określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL, co uniemożliwia kwalifikację chorych z ciężkimi objawami EGPA do wnioskowanego programu lekowego. Jednocześnie w programie lekowym uwzględniono zapis: „U pacjentów z zajęciem istotnych dla życia i zdrowia narządów, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w programie po nieskuteczności leczenia GKS w monoterapii.”, co oznacza, że tylko w szczególnych przypadkach do programu będą włączani pacjenci z ciężkim EGPA. Tym samym cyklofosfamid i rytuksymab może stanowić komparator dla mepolizumabu w szczególnych przypadkach klinicznych po spełnieniu warunków określonych w uzgodnionym programie lekowym, tj. za zgodą Zespołu Koordynacyjnego i po leczeniu GKS w monoterapii.

Dodatkowo, wśród doustnych glikokortykosteroidów oprócz prednizonu stosowanego w EGPA, należałoby wziąć pod uwagę również deksametazon, który jest zarejestrowany i refundowany, m.in.: w sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej; zaburzeniach autoimmunologicznych i chorobach reumatycznych, w tym aktywnych układowych zapaleniach naczyń, takich jak guzkowe zapalenie tętnic.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Nucala (mepolizumab, MEPO), w postaci roztworu do wstrzykiwań, w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA).

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. W przeglądzie uwzględniono kryteria włączenia i wykluczenia badań, strategię wyszukiwania dowodów naukowych, przeszukanie źródeł informacji medycznej, odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, selekcję publikacji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy, syntezę danych z badań włączonych do analizy poprzez analizę istotności statystycznej wyników badań oraz porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia badań, zdefiniowanych wg schematu PICOS, w celu odnalezienia badań najlepiej dopasowanych do ocenianego problemu decyzyjnego. Ocenie poddano prace opublikowane w języku polskim i angielskim.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Badania pierwotne			
Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń zgodnie z definicją opisaną w programie lekowym lub w przypadku braku zidentyfikowania badań dla tak zdefiniowanej populacji pacjenci z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń.	Badania na zdrowych ochotnikach.	W kryteriach włączenia i wykluczenia badań, populację docelową zdefiniowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Nucala. Należy przy tym podkreślić, że zdefiniowana w ten sposób populacja jest szersza niż populacja wnioskowana, ponieważ w ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego nie odniesiono się do wszystkich kryteriów kwalifikacji chorych do uzgodnionego programu lekowego.
Interwencja	Lek Nucala stosowany w dawce 300 mg (lub 100-200 mg w populacji pediatrycznej) podawany podskórnie raz na 4 tygodnie.	Preparat Nucala podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Dawkowanie zgodne z ChPL Nucala.
Komparator	Standardowe postępowanie w przypadku eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA).	Nie dotyczy.	Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne”.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • Jakiegokolwiek punkty końcowe pozwalające na ocenę skuteczności leczenia w zakresie kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanych w programie lekowym tj.: <ul style="list-style-type: none"> ○ uzyskania niskiej aktywności choroby zdefiniowanej jako wynik w skali BVAS < 3 - po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia; ○ spadku wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS 	Nie dotyczy.	Wybrane punkty końcowe są zgodne z uznawanymi przez ekspertów klinicznych istotnymi klinicznie punktami końcowymi. Eksperti w swoich opiniach dodatkowo wymieniali zmniejszenie nasilenia subiektywnych objawów klinicznych, co także podkreśla się w wytycznych klinicznych.

	<p>o co najmniej 50% - po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;</p> <p>o utrzymywania się adekwatnej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) w trakcie aktywnego leczenia w programie (obligatoryjnie, niezależnie które kryterium spełniono po 6 miesiącach terapii).</p> <p>Jakość życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia w skalach generycznych lub specyficznych dla jednostki chorobowej; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane z grupą kontrolną. • Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). • Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). • Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków. • Odpowiedzi/komentarze na badania. • Badania pogładowe. • Badania retrospektywne. • Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. • Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). • Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji. 	Brak uwag.
Badania wtórne			
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.		Brak uwag.
Interwencja			
Komparator			
Punkty końcowe			
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. • Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). • Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). • Odpowiedzi na badania. • Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. 	Brak uwag.

4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono następujące badanie pierwotne:

- MIRRA (Wechsler 2017 - główna publikacja badania) – badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MEPO + SoC w porównaniu z PLC + SoC, u pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postacią EGPA, wraz z uzupełnieniem o dane pochodzące z analiz post hoc (2 publikacje: Steinfeld 2019 oraz Terrier 2023).

Dodatkowo w analizie Wnioskodawcy uwzględniono poniższe badania:

- 7 badań skuteczności praktycznej:
 - Masumoto 2023 – retrospektywne badanie oceniające długotrwałe leczenie mepolizumabem w celu zmniejszenia częstości nawrotów u pacjentów bardzo dobrze reagujących na leczenie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń;
 - Ramirez 2022 – obserwacyjne badanie *real-life* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mepolizumabu w praktyce klinicznej w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń;
 - Ueno 2022B - retrospektywne badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność terapii mepolizumabem w leczeniu indukcji remisji eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń;
 - Tsurikisawa 2021 - retrospektywne badanie oceniające cechy kliniczne pacjentów z aktywną eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń skutecznie leczonych mepolizumabem;
 - Ueno 2021 - retrospektywne badanie kohortowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu w skojarzeniu z kortykosteroidami u chorych na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń;
 - Bettiol 2021 - retrospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe badanie oceniające stosowanie mepolizumabu w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń;
 - Canzian 2021 - retrospektywne badanie dotyczące zastosowania leków biologicznych w leczeniu nawracającej i/lub opornej eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń;
- 6 przeglądów systematycznych:
 - Kouverianos 2023 - przegląd systematyczny dotyczący wyszukiwania danych dotyczących stosowania terapii anty-IL5 u pacjentów z EGPA;
 - White 2023 - przegląd systematyczny dotyczący omówienia obecnego rozumienia EGPA i rozwijających się tematów związanych z jego leczeniem;
 - Bala 2020 - przegląd systematyczny oceniający korzyści i szkody związane z terapią celowaną przeciw cytokinom u dorosłych z AAV;
 - Moiseev 2020 – przegląd systematyczny dotyczący klinicznej i diagnostycznej wartości badania ANCA u pacjentów z podejrzeniem EGPA;
 - Pradhan 2019 – przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mepolizumabu u pacjentów z EGPA;
 - Faverio 2018 – przegląd systematyczny dotyczący oceny przesłanek i aktualnych dowodów dotyczących stosowania mepolizumabu w EGPA.

4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym uwzględnionym w ramach AKL Wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej oraz badań wtórnych, dokonano wyszukiwania w następujących źródłach informacji medycznej (elektroniczne bazy główne): bazy Medline, Embase i The Cochrane Library. Ponadto przeszukano rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), referencje odnalezionych doniesień pierwotnych, strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych oraz strony agencji regulatorowych raportujących wyniki badań klinicznych. Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Ostatnie wyszukiwanie w powyżej wymienionych bazach Wnioskodawca przeprowadził 20.06.2023 r. W strategii wyszukiwania Wnioskodawcy uwzględniono hasła odnoszące się zarówno do wnioskowanej interwencji, jak i bezpośrednio do ocenianej populacji chorych, które połączono operatorami logicznymi Boole'a. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w głównych bazach informacji medycznych zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł dla populacji, interwencji oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 03.09.2024 r. w bazach Medline (przez Pubmed), Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji, w tym z wykorzystaniem rozbudowanej strategii wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed) oraz Embase w zakresie wykorzystywanych haseł dotyczących typu badań (badań RCT oraz przeglądów systematycznych i metaanaliz).

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę głównego badania pierwotnego MIRRA włączonego do AKL Wnioskodawcy. Szczegółową charakterystykę badania MIRRA przedstawiono w aneksach 5-9. AKL Wnioskodawcy.

Charakterystyka pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy, w tym badań dotyczących skuteczności praktycznej znajduje się w tabeli 38. rozdział 6. AKL Wnioskodawcy, natomiast charakterystyka badań wtórnych znajduje się w tabeli 6. rozdział 3.2. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 18. Charakterystyka pierwotnego badania klinicznego dla wnioskowanej interwencji włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy [MIRRA]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MIRRA <i>Wechsler 2017</i> <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline oraz the National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe, wieloośrodkowe (31 ośrodków akademickich i szpitali w 9 krajach), badanie kliniczne III fazy. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MEPO, w porównaniu z PLC jako leczenia wspomagającego u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń w okresie 52 tygodni. Randomizacja: tak, randomizację przeprowadzono przy użyciu scentralizowanego, generowanego komputerowo, permutowanego harmonogramu blokowego, podzielonego na trzy podgrupy: uczestnicy mechanicznego badania biomarkerów w Stanach Zjednoczonych, rekrutacja w Japonii i pozostali zrekrutowani uczestnicy. Schemat: badanie równoległe, w schemacie 1:1. Zaślepienie: tak, badanie podwójnie zaślepienie. Lekarze leczący i oceniający uczestników nie mieli wiedzy na temat przygotowania substancji czynnych w badaniu, przydziału do grup badawczych oraz liczby białych krwinek i różnicowania	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku 18 lat lub starsi; • Nawracająco-ustępująca lub oporna na leczenie postać EGPA; <ul style="list-style-type: none"> ○ zgodnie z protokołem badania zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba nawrotowa: uczestnik musi mieć w przeszłości co najmniej jeden potwierdzony nawrót EGPA (tj. wymagający zwiększenia dawki doustnego kortykosteroidu, rozpoczęcia/zwiększenia dawki leczenia immunosupresyjnego lub hospitalizacji) w ciągu ostatnich 2 lat, który wystąpił co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym (pierwszą wizytą) podczas otrzymywania dawki prednizolonu (lub jego odpowiednika) $\geq 7,5$ mg/dobę. ▪ Japońska definicja choroby nawrotowej: uczestnik musi mieć w przeszłości co najmniej jeden potwierdzony nawrót EGPA (tj. wymagający zwiększenia dawki kortykosteroidu, rozpoczęcia podawania dożylnego prednizolonu (lub jego 	I-rzędowy PK: <ul style="list-style-type: none"> • Łączna liczba tygodni remisji (dawka prednizolonu/ prednizonu $\leq 4,0$ mg); • Odsetek uczestników, którzy uzyskali remisję zarówno w 36. tygodniu, jak i w 48. tygodniu (dawka prednizolonu/ prednizonu $\leq 4,0$ mg). II-rzędowe PK: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek uczestników, którzy uzyskali remisję w ciągu pierwszych 24 tygodni i utrzymywali remisję do 52. tygodnia (dawka prednizolonu/ prednizonu $\leq 4,0$ mg); • Odsetek uczestników, którzy uzyskali remisję w ciągu pierwszych 24 tygodni i utrzymywali remisję do 52. tygodnia (dawka prednizolonu/ prednizonu $\leq 7,5$ mg); • Czas do pierwszego nawrotu EGPA; • Łączna liczba tygodni remisji (dawka prednizolonu/ prednizonu $\leq 7,5$ mg);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>białych krwinek w trakcie trwania badania.</p> <p>Interwencja: MEPO (300 mg podskórnie co 4 tygodnie) + SoC.</p> <p>Komparator: PLC + SoC.</p> <p>MEPO i PLC były przygotowywane przez członków personelu, którzy byli świadomi przydziału do grup badawczych, ale nie brali udziału w ocenie badania.</p> <p>Preparaty MEPO i PLC miały identyczny wygląd i były podawane w sposób zaślepiony.</p> <p>Standardowa opieka:</p> <p>Leczenie GKS z terapią immunosupresyjną lub bez niej. Dawka GKS musiała pozostać stabilna między wartością wyjściową (randomizacja, która miała miejsce podczas drugiej wizyty) a 4 tygodniem, a następnie mogła zostać zmniejszona według uznania badacza zgodnie ze standardowym zalecanym harmonogramem zmniejszania dawki. Uczestnicy, którzy otrzymywali terapię immunosupresyjną, musieli przyjmować stabilną dawkę przed wartością wyjściową i przez cały czas trwania badania.</p> <p>Okres obserwacji: 60 tygodni (52 tyg. + 8 tyg. follow-up).</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i>.</p>	<p>odpowiednika), rozpoczęcia/zwiększenia dawki leczenia immunosupresyjnego, rozpoczęcia/zwiększenia dawki dożyłnej immunoglobuliny (IVIg) lub hospitalizacji) w ciągu ostatnich 2 lat, który wystąpił co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym (pierwszą wizytą) podczas otrzymywania dawki prednizolonu (lub jego odpowiednika) $\geq 7,5$ mg/dobę.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba oporna na leczenie albo nieosiągnięcie remisji (BVAS=0 i dawka kortykosteroidu $\leq 7,5$ mg/dobę, prednizolonu lub jego odpowiednika) w ciągu ostatnich 6 miesięcy po leczeniu indukcyjnym standardowym schematem, podawanym przez co najmniej 3 miesiące. <p><u>Uwaga:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Uczestnicy, którzy otrzymali schemat leczenia indukcyjnego cyklofosfamidem, mogą zostać włączeni do badania co najmniej 2 tygodnie po ostatniej dawce doustnego cyklofosfamidu podawanego codziennie lub 3 tygodnie po ostatniej dawce pulsacyjnego cyklofosfamidu podawanego dożylnie przed rozpoczęciem badania (drugą wizytą), jeśli ich całkowita liczba białych krwinek wynosi $\geq 4 \times 10^9/L$ (w razie potrzeby zbadana w lokalnym laboratorium) przed randomizacją. • Uczestnicy, którzy otrzymali schemat indukcji azatiopryną, metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu, mogą zostać włączeni do badania, jeśli otrzymywali stabilną dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania (drugą wizytą). • Uczestnicy, którzy otrzymali schemat indukcyjny obejmujący same glikokortykoidy, mogą zostać włączeni tylko wtedy, gdy nie osiągnęli remisji po 3 miesiącach leczenia oraz dawka glikokortykoidów wynosi ≥ 15 mg/dzień prednizolonu lub jego odpowiednika przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania (drugą wizytą). <p>lub w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym (pierwszą wizytą), nawrót objawów EGPA (niekoniecznie spełniający definicję protokołu nawrotu) podczas zmniejszania dawki kortykosteroidu, występujący przy dowolnym poziomie dawki $\geq 7,5$ mg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem 	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek uczestników, którzy uzyskali remisję zarówno w 36. tygodniu, jak i w 48. tygodniu (dawka prednizolonu/prednizonu $\leq 7,5$ mg); • Liczba uczestników w każdej kategorii średniej dziennej dawki prednizolonu/prednizonu w tygodniach od 48. do 52.; • Częstość wszystkich i poważnych nawrotów EGPA w okresie badania; • Czas do pierwszego poważnego nawrotu; • Procentowe zmniejszenie średniej dziennej dawki prednizolonu/prednizonu w ostatnich 4 tygodniach leczenia; • Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w BVAS; • Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej we wskaźniku uszkodzenia naczyń (VDI); • Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w czynność płuc - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1); • Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w czynność płuc - natężona pojemność życiowa (FVC); • Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-6); • Zmiana poziomu eozynofili od wartości wyjściowej; • Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku w Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22); • Zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>naczyń (EGPA) od co najmniej 6 miesięcy na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ wywiadu lub obecności: astmy i eozynofilii ($>1,0 \times 10^9/L$ i/lub $>10\%$ leukocytów); oraz ○ co najmniej dwa z następujących dodatkowych objawów EGPA: <ul style="list-style-type: none"> ▪ biopsja wykazująca histopatologiczne dowody eozynofilowego zapalenia naczyń lub okołonaczyniowy naciek eozynofilowy lub ziarniniak bogaty w eozynofile lub zapalenie; ▪ mononeuropatia lub polineuropatia (niedobór motoryczny lub zaburzenia przewodnictwa nerwowego); ▪ nacieki płucne, nieutralone; ▪ nieprawidłowości zatokowo-nosowe; ▪ kardiomiopatia (rozpoznana w echokardiografii lub MRI); ▪ kłębuszkowe zapalenie nerek (krwimocz, wałeczki czerwone, białkomocz); ▪ krwotok pęcherzykowy (przez płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe); ▪ plamica uniesiona; ▪ pozytywny wynik testu na ANCA (MPO lub PR3); • przyjmowanie stabilnej dawki doustnego prednizolonu lub prednizonu wynoszącą $\geq 7,5$ mg/dobę (ale nie >50 mg/dobę) przez co najmniej 4 tygodnie przed początkiem badania (drugą wizytą); • w przypadku otrzymywania leczenia immunosupresyjnego (z wyłączeniem cyklofosfamidu) dawka musi być stabilna przez 4 tygodnie przed początkiem badania (drugą wizytą) i w trakcie badania (dozwolone będzie zmniejszenie dawki ze względów bezpieczeństwa); • EKG: QTc(F)<450 msec lub QTc(F)<480 msec dla uczestników z blokiem odnogi pęczka Hisa (QTc powinien być oparty na pojedynczych lub uśrednionych wartościach QTc z potrójnych elektrokardiogramów uzyskanych w krótkim okresie rejestracji); • kobiety w wieku rozrodczym zobowiązane do konsekwentnego i prawidłowego stosowania akceptowalnej metody kontroli urodzeń, począwszy od wyrażenia zgody, przez czas trwania badania i przez 4 miesiące po ostatnim podaniu badanego leku; • uczestnicy francuscy: we Francji uczestnik będzie kwalifikował się do włączenia do badania tylko wtedy, gdy należy do kategorii 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>ubezpieczenia społecznego lub jest jego beneficjentem.</p> <p>Główne kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowana ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA); • EGPA zagrażająca narządom: zgodnie z kryteriami EULAR tj. niewydolność narządowa spowodowana aktywnym zapaleniem naczyń, stężenie kreatyniny >5,8 g/dl (>513 μmol/l) w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym (pierwszą wizytą); • zagrażająca życiu EGPA: zdefiniowana jako którakolwiek z poniższych chorób w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym (pierwszą wizytą): <ul style="list-style-type: none"> ○ wymagana intensywne terapia, ○ ciężki krwotok pęcherzykowy lub krwioplucie wymagające transfuzji lub wentylacji lub stężenie hemoglobiny <8 g/dL (<80 g/L) lub spadek stężenia hemoglobiny >2 g/dL (>20 g/L) w ciągu 48 godzin z powodu krwotoku pęcherzykowego, ○ szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek z kreatyniną >2,5 mg/dl (>221 μmol/l) lub wzrostem stężenia kreatyniny >2 mg/dl (>177 μmol/l) w ciągu 48 godzin, ○ ciężkie zajęcie przewodu pokarmowego, na przykład zgorzel, krwawienie wymagające zabiegu chirurgicznego, ○ ciężkie uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, ○ ciężkie zajęcie serca, na przykład zagrażająca życiu arytmia, niewydolność serca: frakcja wyrzutowa <20%, NYHA klasa III/IV, ostry zawał mięśnia sercowego; • obecny nowotwór złośliwy lub wcześniejsza historia raka w remisji w ciągu <12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (pacjenci, którzy mieli zlokalizowanego raka (tj. podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego) skóry, który został wycięty w celu wyleczenia, nie zostają wykluczeni); • niestabilna choroba wątroby (określona przez obecność wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii, hipoalbuminemii, żylaków przełyku lub żołądka lub utrzymującej się żółtaczki), marskość wątroby i znane nieprawidłowości dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta lub bezobjawowych kamieni żółciowych); • ciężka lub klinicznie istotna choroba układu sercowo-naczyniowego 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		niekontrolowana za pomocą standardowego leczenia; • uczestnicy, którzy wcześniej otrzymali mepolizumab w ciągu 1 roku przed badaniem przesiewowym (pierwszą wizytą); Liczebność populacji: N = 136 (ITT) MEPO + SoC: n = 68 PLC + SoC: n = 68	

Skróty: BVAS – wskaźnik aktywności zapalenia naczyń (ang. The Birmingham Vasculitis Activity Score); EGPA – eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangitis); EULAR – Europejski Sojusz Stowarzyszeń Reumatologicznych (ang. European Alliance of Associations for Rheumatology); GKS - glikokortykosteroidy; MEPO – mepolizumab; PLC – placebo; Soc – standardowa opieka (ang. standard of care).

Nie odnaleziono badań ściśle obejmujących wnioskowaną populację. Wnioskodawca podkreśla jednak, że pomimo zaistniałych różnic w ramach AKL podjęto próbę oszacowania wyników, starając się w jak najlepszy sposób odzwierciedlić kryteria proponowanego programu lekowego.

W głównym badaniu MIRRA populację badaną stanowili chorzy w wieku co najmniej 18 lat, którzy otrzymali diagnozę nawracającej lub odpornej eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń co najmniej 6 miesięcy wcześniej i przyjmowali stałą dawkę prednizolonu lub prednizonu ($\geq 7,5$ do $\leq 50,0$ mg na dobę, z dodatkową terapią immunosupresyjną lub bez niej) przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą wyjściową.

Ziarniniakowatość eozynofilową z zapaleniem naczyń w badaniu MIRRA zdefiniowano jako występowanie astmy w wywiadzie lub obecność astmy, poziom eozynofili w krwi wynoszący 10% lub bezwzględna liczba eozynofili przekraczająca 1 000 komórek/mm³ oraz występowanie dwóch lub więcej kryteriów typowych dla EGPA (histopatologiczne dowody eozynofilowego zapalenia naczyń, okołonaczyniowego nacieku eozynofilowego lub ziarniniakowatego zapalenia bogatego w eozynofile, neuropatie, nacieki płucne, nieprawidłowości zatok przynosowych, kardiomiopatia, kłębuszkowe zapalenie nerek, krwotok pęcherzykowy, wyczuwalna plamica lub dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA)).

Z udziału w badaniu MIRRA wykluczeni zostali uczestnicy, u których podczas badania przesiewowego stwierdzono ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń, a także osoby, u których w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym stwierdzono EGPA zagrażającą narządom lub życiu.

Dane dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów względem grup terapeutycznych w badaniu MIRRA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu MIRRA

Parametr	Grupa terapeutyczna	
	MEPO + SoC	PLC + SoC
Liczba chorych	68	68
Mężczyźni, n (%)	26 (38)	30 (44)
Wiek w latach, średnia \pm SD	49 \pm 12	48 \pm 14
Status ANCA(+), n (%)	7 (10)	6 (9)
Bezwzględna liczba EOS/mm ³ , średnia \pm SD	177 \pm 1,29	172 \pm 1,35
BVAS > 0, n (%)	37 (54)	48 (71)
Dawka prednizolonu lub prednizonu - mg/dobę, mediana (zakres)	12,0 (7,5-40,0)	11,0 (7,5-50,0)
Leczenie immunosupresyjne na początku badania, n (%)	41 (60)	31 (46)
Choroba nawrotowa, n (%)	51 (75)	49 (72)
Choroba oporna na leczenie, n (%)	34 (50)	40 (59)
Czas trwania od rozpoznania EGPA (lata), średnia \pm SD	5,2 \pm 4,4	5,9 \pm 4,9
Leczenie immunosupresyjne od momentu postawienia diagnozy, n (%)	56 (82)	49 (72)
Astma z eozynofilią	68 (100)	68 (100)

Charakterystyka diagnostyczna choroby EGPA, n (%)	Dowody z biopsji*	25 (37)	31 (46)
	Neuropatia**	32 (47)	24 (35)
	Nieutralne nacieki płucne	50 (74)	48 (71)
	Nieprawidłowości zatok przynosowych	64 (94)	64 (94)
	Kardiomiopatia***	13 (19)	7 (10)
	Kłębuszkowe zapalenie nerek	1 (1)	0
	Krwotok pęcherzykowy	3 (4)	1 (1)
	Plamica uniesiona	9 (13)	8 (12)
	ANCA(+)	13 (19)	14 (19)

Skróty: ANCA - przeciwciała skierowane przeciwko cytoplazmie własnych granulocytów obojętnochłonnych (ang. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; BVAS - The Birmingham Vasculitis Activity Score; EGPA - eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangitis); EOS – eozynofile; n – liczba pacjentów; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

* Dowody biopsji definiowano jako próbki biopsji wykazujące histopatologiczne dowody eozynofilowego zapalenia naczyń, okołonaczyniowego nacieku eozynofilowego lub bogatego w eozynofile zapalenia ziarniniakowatego.

** Neuropatię definiowano jako mononeuropatię lub polineuropatię (deficyt ruchowy lub zaburzenia przewodnictwa nerwowego).

*** Obecność kardiomiopatii ustalono za pomocą echokardiografii lub rezonansu magnetycznego.

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania MIRRA włączonego do analizy klinicznej za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 (ang. Risk of Bias version 2) zaproponowanego przez Cochrane Collaboration. Wnioskodawca wskazuje, że dla wszystkich pięciu analizowanych domen (procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanej interwencji, brakujących danych dla punktów końcowych, pomiaru punktu końcowego, wyboru prezentowanych wyników) uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego i tym samym uzyskano ogólne niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w randomizowanym badaniu MIRRA. Należy podkreślić, że badanie MIRRA ocenione zostało również przez autorów przeglądu systematycznego Bala 2020, gdzie raportowano wysokie ryzyko błędu dla domeny związanej z brakiem przedstawienia kompletnych danych dotyczących wyników leczenia.

Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR II, na podstawie której jedno opracowanie wtórne Bala 2020 włączone do analizy klinicznej charakteryzowało się wysoką jakością. Natomiast pozostałe opracowania wtórne tj. Kouverianos 2023, White 2023, Moiseev 2020, Pradhan 2019 oraz Faverio 2018 charakteryzowały się krytycznie niską jakością. Najczęściej występujące wady krytyczne odnotowane w powyższych opracowaniach to: brak zawarcia elementów PICO w ramach pytań badawczych i kryteriów włączenia do przeglądu, brak wyraźnego stwierdzenia dot. określenia metod przeglądu przed jego przeprowadzeniem oraz uzasadnienia znaczących odstępstw od protokołu, brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, brak przedstawienia listy wraz z uzasadnieniem wykluczonych z przeglądu badań, zastosowanie nieodpowiedniej techniki oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach, brak opisu źródła finansowania badań włączonych do przeglądu, brak uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretacji wyników oraz brak wyczerpującej dyskusji na temat heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeprowadzonego przeglądu.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT ocenę wiarygodności badań jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej należy wykonać z wykorzystaniem skali NOS. Wnioskodawca w ramach AKL nie przedstawił powyższej oceny dla badań dotyczących skuteczności praktycznej tj. Masumoto 2023, Ramirez 2022, Ueno 2022B, Tsurikisawa 2021, Ueno 2021, Bettiol 2021, Canzian 2021 włączonych do analizy klinicznej.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń co do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Szczegółowa ocena jakości włączonych do analizy badań znajduje się w rozdziale 3.4. oraz w 10. i 11. aneksie AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne dla populacji pacjentów z EGPA. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że wnioskowane wskazanie należy do rzadkich chorób i z tego powodu dane na ten temat są stosunkowo ograniczone. Przy czym należy podkreślić, że zidentyfikowane badanie jest wysokiej jakości i cechuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego, co pozytywnie wpływa na wiarygodność wnioskowania.”

Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu MIRRA stanowiącym główne badanie AKL Wnioskodawcy jednym z kryteriów wykluczających pacjentów z badania jest stwierdzenie choroby EGPA zagrażającej narządom lub życiu. Z uwagi na definicję wnioskowanej populacji pacjentów określoną w ramach UPL należy wskazać, iż nie jest ona spójna z populacją pacjentów uwzględnioną w AKL Wnioskodawcy.
- Mając na uwadze komentarz analityczny dot. wyboru komparatora, przedstawiony w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne” niniejsza analiza kliniczna może nie dostarczać odpowiednich dowodów naukowych dla wnioskowanej populacji pacjentów, ponieważ istnieją przesłanki, iż w szczególnych przypadkach do PL włączani będą pacjenci z ciężkim EGPA. Tym samym cyklofosfamid i rytuksymab mogą stanowić komparator dla mepolizumabu w szczególnych przypadkach klinicznych.
- Wśród różnic w wyjściowej charakterystyce między ramionami badania MIRRA mniejszy odsetek pacjentów leczonych mepolizumabem posiadał chorobę oporna na leczenie [MEPO + SoC: 35 (50%); PLC + SoC: 40 (59%)] oraz wynik w skali BVAS > 0 [MEPO + SoC: 37 (54%); PLC + SoC: 48 (71%)]. W przypadku leczenia immunosupresyjnego na początku badania odsetek pacjentów był większy w grupie stosującej mepolizumab [MEPO + SoC: 41 (60%); PLC + SoC: 31 (46%)].
- W ramach wyników badania MIRRA nie opublikowano wyników dla następujących punktów końcowych: zmiany od wartości początkowej dla parametru FeNO, biomarkerów stanu zapalnego: CRP i OB, wartości indeksu WPAI, zmiany od wartości początkowej wyniku dla kwestionariusza SF-36 oraz wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej.
- W ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono wyników z badania - *MEA116841 Study: Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921 (Placebo-controlled Study of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard-of-care Therapy)*.¹⁸
- Wnioskodawca w ramach AKL nie przedstawił oceny jakości dla badań dotyczących skuteczności praktycznej tj. Masumoto 2023, Ramirez 2022, Ueno 2022B, Tsurikisawa 2021, Ueno 2021, Bettiol 2021, Canzian 2021 włączonych do analizy klinicznej.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL Wnioskodawcy badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (OR) oraz różnicy ryzyka (RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p oraz wartości NNTB lub NNTH. Liczbę NNTB lub NNTH obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD - w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wnioskodawca wskazuje, iż w miarę możliwości wyniki metaanalizowano, co oznacza, że syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. fixed effect model). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonane przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. random effects model).

Do wykonania analiz Wnioskodawca użył oprogramowania Review Manager ver. 5.4.1 oraz arkusza Excel 365.

¹⁸ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298061?tab=results#outcome-measures> [dostęp: 16.10.2024 r.]

Ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „W ramach wnioskowanego programu lekowego mepolizumabu mają otrzymywać pacjenci z EGPA w wieku ≥ 6 lat. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedno badanie dla wnioskowanej interwencji przeprowadzone w docelowej populacji pacjentów. Do badania włączano pacjentów w wieku ≥ 18 lat. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania przeprowadzonego w populacji pediatrycznej (dzieci w wieku od 6 do 18 lat). Jak wspomniano powyżej, może to wynikać z faktu, że wnioskowane wskazanie jest chorobą rzadką. Należy podkreślić, że we wrześniu 2021 roku EMA zarejestrowała mepolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, tj. w populacji pacjentów ≥ 6 roku życia, na podstawie wyników badania MIRRA (badanie uwzględnione w ramach niniejszej analizy). Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności preparatu mepolizumab stosowanego u dzieci z EGPA ekstrapolowano z badania klinicznego z udziałem dorosłych pacjentów. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków zażądał od firmy przeprowadzenia porejestracyjnego badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Nucala, stosowanego u dzieci w wieku 6-17 lat (dzieci z EGPA). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w EPAR (Human medicine European public assessment report), wyniki badania mają być dostępne w pierwszym kwartale 2031 roku.”
- „Populacja badania MIRRA nie w pełni odpowiada kryteriom włączenia w zakresie wyniku BVAS, który zgodnie z programem lekowym powinien przyjmować wartości ≥ 3 pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR. W badaniu MIRRA znaczny odsetek pacjentów (46% leczonych mepolizumabem) miał wyjściowo BVAS=0. Jednocześnie należy jednak zwrócić uwagę na to, że zgodnie z programem lekowym postać nawracająco-ustępująca definiowana jako „co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS ≥ 3) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu”, zaś kryteria włączenia do badania MIRRA, zakładają m.in. co najmniej jeden potwierdzony nawrót EGPA, który wystąpił co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym. Należy również zwrócić uwagę, że definicja choroby odpornej w badaniu MIRRA, zakłada m.in. nawrót objawów EGPA w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Definicja ta choć nie odpowiada dokładnie kryteriom opisanym w programie lekowym, to jednak częściowo, szczególnie w kontekście nawrotu objawów choroby odpowiada idei tym zapisom tj. włączania chorych z aktywną chorobą.”
- „Punkty końcowe zawarte w analizie skuteczności klinicznej, szczególnie w zakresie badania MIRRA nie odzwierciedlają bezpośrednio kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanych w programie lekowym. Jednocześnie, szczególnie w kontekście wyników opisanych w badaniach efektywności praktycznej, wyniki te pozwalają na wnioskowanie o potencjalnej skuteczności terapii w warunkach realnej praktyki klinicznej i realizacji leczenia w ramach programu lekowego.”
- „Ograniczenia badania Wechsler 2017 (MIRRA):
 - BVAS, który jest narzędziem opracowanym do oceny zapalenia naczyń, został wykorzystany do scharakteryzowania aktywności choroby i wyników, ponieważ żadne standardowe narzędzie oceny nie zostało zatwierdzone specjalnie dla eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń.
 - Dawka glikokortykosteroidów w momencie rozpoczęcia badania była zróżnicowana, ponieważ uczestnicy przystąpili do badania, przyjmując dawkę przepisaną przez ich własnego lekarza. Jednak wpływ tego faktu na dawkę glikokortykosteroidów, który oceniano w ostatnich 4 tygodniach badania, powinien zostać złagodzony, ponieważ zmniejszanie dawki odbywało się z udziałem badaczy, którzy nie byli świadomi przydziału do grupy badanej.
 - Ze względu na fakt, że uczestnicy otrzymywali terapię glikokortykosteroidami w momencie rozpoczęcia badania, jest prawdopodobne, że ich markery stanu zapalnego zostały stłumione, co pozostawia niewielkie możliwości dalszej redukcji za pomocą leczenia mepolizumabem.
 - Ze względu na fakt, że mniej niż 10% uczestników było ANCA-dodatnich na początku badania, analizy wyników według statusu ANCA nie zostały przeprowadzone.”
- „W przypadku większości ocenianych punktów końcowych przedstawiono własne statystyki. W zakresie punktu końcowego dotyczącego łącznej liczby tygodni remisji, tj. remisja trwająca ≥ 24 tygodni, statystyki obliczone przez autorów publikacji Wechsler 2017 różniły się od samodzielnie przez nas oszacowanych wartości. W dokumencie przedstawiono własne statystyki. Wyjątek stanowi punkt końcowy dotyczący: częstości wszystkich i poważnych nawrotów EGPA w okresie badania, w przypadku którego wykorzystano statystyki obliczone przez autorów publikacji Wechsler 2017. Sposób raportowania wyników dla tak zdefiniowanego punktu końcowego uniemożliwił obliczenie własnych statystyk.”

- „W przypadku części punktów końcowych dane przedstawione były w formie graficznej i zostały odczytane za pomocą programu WebPlotDigitizer (co obarczone jest mniejszą dokładnością uzyskanych wyników). Nie powinno mieć to wpływu na wnioskowanie płynące z analizy.”

Dodatkowe ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach oceny pierwszorzędowego punktu końcowego z badania MIRRA dotyczącego łącznej liczby tygodni remisji definiowanej jako BVAS=0 z dawką prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę wyniku NNTH nie zaokrąglono do jedności.
- W ramach AKL Wnioskodawca przedstawił analizę wyłącznie wybranych wyników dotyczących bezpieczeństwa tj. poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych z badania MIRRA.

4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki z głównego badania RCT MIRRA dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MEPO + SoC względem PLC + SoC u pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postacią EGPA. Szczegółowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania MIRRA zawarto odpowiednio w rozdziale 4. oraz w 5.-9. aneksie AKL Wnioskodawcy. Dodatkowo wyniki uzupełniono o dane pochodzące z analiz post hoc z publikacji Steinfeld 2019 oraz Terrier 2023.

W formie tabelarycznej przedstawiono także wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa MEPO z opracowań wtórnych włączonych do AKL Wnioskodawcy.

W dodatkowych informacjach przedstawiono wyniki z badań dotyczących skuteczności praktycznej stosowania MEPO.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności – badania pierwotne

Wyniki badania MIRRA

Łączna liczba tygodni remisji

Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę

W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów osiągających określoną łączną liczbę tygodni remisji w czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w przedziałach czasu remisji wynoszących: 24-<36 tyg. [OR=24,59 (95% CI: 1,41; 428,72), p=0,028], [RD=0,15 (95% CI: 0,06; 0,23), p=0,001]; ≥ 36 tyg. [OR=5,03 (95% CI: 1,05; 24,24), p=0,044], [RD=0,10 (95% CI: 0,01; 0,19), p=0,025] oraz łącznie ≥ 24 tyg. [OR=12,80 (95% CI: 2,85; 57,53), p=0,001], [RD=0,25 (95% CI: 0,14; 0,36), p<0,001]. Biorąc pod uwagę remisję trwającą 0-12 tyg. i 12-24 tyg. różnica między grupami jest nieistotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Łączna liczba tygodni remisji w czasie 52-tygodniowego okresu badania - remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę [MIRRA]

Punkt końcowy	Liczba osiągniętych tyg. remisji	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu / prednizonu ≤ 4 mg/dobę	0	32/68 (47,1%)	55/68 (80,9%)	0,21 (0,10; 0,45)	<0,001	-0,34 (-0,49; -0,19)	<0,001	2,96 NNTH (2,04; 5,34)
	0-12	8/68 (11,8%)	8/68 (11,8%)	1,00 (0,35; 2,84)	1,000	0,00 (-0,11; 0,11)	1,000	-
	12-24	9/68 (13,2%)	3/68 (4,4%)	3,31 (0,85; 12,79)	0,083	0,09 (-0,01; 0,18)	0,066	-
	24-<36	10/68 (14,7%)	0/68 (0,0%)	24,59 (1,41; 428,72)	0,028	0,15 (0,06; 0,23)	0,001	6,80 NNTB (4,27; 16,67)
	≥ 36	9/68 (13,2%)	2/68 (2,9%)	5,03 (1,05; 24,24)	0,044	0,10 (0,01; 0,19)	0,025	9,71 NNTB (5,18; 77,28)

Punkt końcowy	Liczba osiągniętych tyg. remisji	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
	≥ 24	19/68 (27,9%)	2/68 (2,9%)	12,80 (2,85; 57,53)*	0,001	0,25 (0,14; 0,36)	<0,001	4,00 NNTB (2,75; 7,35)

* W publikacji dla tak zdefiniowanego punktu końcowego uzyskano inną wartość OR, w ramach niniejszej analizy przedstawiono obliczenia przedstawione przez Wnioskodawcę.

Korzyści klinicznej z terapii MEPO + SoC vs PLC + SoC doświadczyło prawie trzykrotnie więcej pacjentów w dowolnym momencie badanego okresu leczenia. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC [OR=4,76 (95% CI: 2,20; 10,27), p<0,001], [RD=0,34 (95% CI: 0,19; 0,49), p<0,001].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Remisja w dowolnym momencie badanego okresu leczenia - remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę [Steinfeld 2019]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę	36/68 (53%)	13/68 (19%)	4,76 (2,20; 10,27)	<0,001	0,34 (0,19; 0,49)	<0,001	2,96 NNTB (2,04; 5,34)

Oceny odsetka pacjentów osiągających określoną łączną liczbę tygodni remisji w czasie 52-tygodniowego okresu badania MIRRA oceniano również w podziale na subpopulacje pacjentów w zależności od statusu ANCA oraz wyników skal BVAS i VDI.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Łączna liczba tygodni remisji w czasie 52-tygodniowego okresu badania - remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę [Terrier 2023]

Wartość wyjściowa parametru	Liczba osiągniętych tyg. remisji	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Pozytywny wynik testu ANCA w wywiadzie	0	4/13 (30,8%)	10/13 (76,9%)	0,13 (0,02; 0,76)	0,0238	-46,15 (-80,13; -12,18)	0,0077	2,17 NNTH (1,25; 8,21)
	0-12	0/13 (0,0%)	2/13 (15,4%)	0,17 (0,01; 3,92)	0,2688	-15,38 (-37,68; 6,91)	0,1762	-
	12-24	4/13 (30,8%)	0/13 (0,0%)	12,79 (0,61; 266,67)	0,1001	30,77 (4,44; 57,09)	0,0220	3,25 NNTB (1,75; 22,50)
	24-<36	2/13 (15,4%)	0/13 (0,0%)	5,87 (0,25; 135,15)	0,2688	15,38 (-6,91; 37,68)	0,1762	-
	≥ 36	3/13 (23,1%)	1/13 (7,7%)	3,60 (0,32; 40,23)	0,2983	15,38 (-11,72; 42,48)	0,2658	-
Brak pozytywnego wyniku testu ANCA w wywiadzie	0	28/55 (50,9%)	45/55 (81,8%)	0,23 (0,10; 0,55)	<0,001	-30,91 (-47,60; -14,22)	<0,001	3,24 NNTH (2,10; 7,03)
	0-12	8/55 (14,5%)	6/55 (10,9%)	1,39 (0,45; 4,31)	0,5684	3,64 (-8,80; 16,07)	0,5666	-
	12-24	5/55 (9,1%)	3/55 (5,5%)	1,73 (0,39; 7,64)	0,4673	3,64 (-6,05; 13,32)	0,4617	-
	24-<36	8/55 (14,5%)	0/55 (0,0%)	19,86 (1,12; 353,29)	0,0418	14,55 (4,83; 24,26)	0,0033	6,88 NNTB (4,12; 20,70)
	≥ 36	6/55 (10,9%)	1/55 (1,8%)	6,61 (0,77; 56,88)	0,0854	9,09 (0,13; 18,05)	0,0468	11,00 NNTB (5,54; 787,94)

Wartość wyjściowa parametru	Liczba osiągniętych tyg. remisji	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BVAS=0	0	10/31 (32,3%)	16/20 (80,0%)	0,12 (0,03; 0,45)	0,0017	-47,74 (-71,79; -23,70)	<0,001	2,09 NNTH (1,39; 4,22)
	0-12	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0,96 (0,15; 6,35)	0,9698	-0,32 (-17,09; 16,45)	0,9699	-
	12-24	8/31 (25,8%)	0/20 (0,0%)	14,83 (0,81; 273,07)	0,0696	25,81 (9,17; 42,44)	0,0024	3,88 NNTB (2,36; 10,90)
	24-<36	3/31 (9,7%)	0/20 (0,0%)	5,04 (0,25; 102,88)	0,2937	9,68 (-2,95; 22,31)	0,1331	-
	≥ 36	7/31 (22,6%)	2/20 (10,0%)	2,63 (0,49; 14,17)	0,2619	12,58 (-7,16; 32,32)	0,2115	-
BVAS > 0	0	22/37 (59,5%)	39/48 (81,3%)	0,34 (0,13; 0,90)	0,0299	-21,79 (-41,08; -2,50)	0,0268	4,59 NNTH (2,43; 40,03)
	0-12	5/37 (13,5%)	6/48 (12,5%)	1,09 (0,31; 3,91)	0,8902	1,01 (-13,44; 15,47)	0,8907	-
	12-24	1/37 (2,7%)	3/48 (6,3%)	0,42 (0,04; 4,18)	0,4567	-3,55 (-12,16; 5,07)	0,4196	-
	24-<36	7/37 (18,9%)	0/48 (0,0%)	23,85 (1,31; 432,79)	0,0320	18,92 (5,95; 31,88)	0,0042	5,29 NNTB (3,14; 16,79)
	≥ 36	2/37 (5,4%)	0/48 (0,0%)	6,83 (0,32; 146,73)	0,2195	5,41 (-2,96; 13,78)	0,2056	-
VDI < 5	0	17/38 (44,7%)	27/36 (75,0%)	0,27 (0,10; 0,73)	0,0094	-30,26 (-51,48; -9,05)	0,0052	3,30 NNTH (1,94; 11,05)
	0-12	6/38 (15,8%)	6/36 (16,7%)	0,94 (0,27; 3,23)	0,9185	-0,88 (-17,69; 15,93)	0,9185	-
	12-24	6/38 (15,8%)	6/36 (16,7%)	0,94 (0,27; 3,23)	0,9185	-0,88 (-17,69; 15,93)	0,9185	-
	24-<36	4/38 (10,5%)	4/36 (11,1%)	0,94 (0,22; 4,08)	0,9355	-0,58 (-14,75; 13,58)	0,9355	-
	≥ 36	5/38 (13,2%)	5/36 (13,9%)	0,94 (0,25; 3,56)	0,9268	-0,73 (-16,32; 14,86)	0,9268	-
VDI ≥ 5	0	15/30 (50,0%)	28/32 (87,5%)	0,14 (0,04; 0,51)	0,0026	-37,50 (-58,75; -16,25)	0,0005	2,67 NNTH (1,70; 6,15)
	0-12	2/30 (6,7%)	3/32 (9,4%)	0,69 (0,11; 4,45)	0,6968	-2,71 (-16,19; 10,77)	0,6937	-
	12-24	3/30 (10,0%)	1/32 (3,1%)	3,44 (0,34; 35,09)	0,2964	6,88 (-5,44; 19,19)	0,2738	-
	24-<36	6/30 (20,0%)	0/32 (0,0%)	17,24 (0,93; 320,99)	0,0563	20,00 (5,08; 34,92)	0,0086	5,00 NNTB (2,86; 19,70)
	≥ 36	4/30 (13,3%)	0/32 (0,0%)	11,04 (0,57; 214,39)	0,1126	13,33 (0,25; 26,42)	0,0458	7,50 NNTB (3,79; 398,31)

Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 7,5 mg/dobę

W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów osiągających określoną łączną liczbę tygodni remisji w czasie 52-tygodniowego okresu badania odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w przedziałach czasu remisji wynoszących: ≥ 36 tyg. [OR=4,94 (95% CI: 1,85; 13,17), p=0,001], [RD=0,24 (95% CI: 0,11; 0,37), p<0,001]; ≥ 24 tyg. [OR=3,54 (95% CI: 1,64; 7,66), p=0,001], [RD=0,26 (95% CI: 0,11; 0,42), p=0,001]; 12-24 tyg. [RD=0,10 (95% CI: 0,03; 0,18), p=0,008]. Biorąc pod uwagę remisję trwającą 0-12 tyg. i 24-<36 tyg. różnica między grupami jest nieistotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Łączna liczba tygodni remisji w czasie 52-tygodniowego okresu badania - remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 7,5 mg/dobę [MIRRA]

Punkt końcowy	Liczba osiągniętych tyg. remisji	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 7,5 mg/dobę	0	15/68 (22,1%)	36/68 (52,9%)	0,25 (0,12; 0,53)	<0,001	-0,31 (-0,46; -0,15)	<0,001	3,24 NNTH (2,16; 6,47)
	0-12	15/68 (22,1%)	19/68 (27,9%)	0,73 (0,33; 1,59)	0,429	-0,06 (-0,20; 0,09)	0,427	-
	12-24	7/68 (10,3%)	0/68 (0,0%)	16,71 (0,93; 298,64)	0,056	0,10 (0,03; 0,18)	0,008	9,71 NNTB (5,58; 37,29)
	24-<36	9/68 (13,2%)	7/68 (10,3%)	1,33 (0,46; 3,80)	0,595	0,03 (-0,08; 0,14)	0,594	-
	≥ 36	22/68 (32,4%)	6/68 (8,8%)	4,94 (1,85; 13,17)	0,001	0,24 (0,11; 0,37)	<0,001	4,25 NNTB (2,74; 9,50)
	≥ 24	31/68 (45,6%)	13/68 (19,1%)	3,54 (1,64; 7,66)*	0,001	0,26 (0,11; 0,42)	0,001	3,78 NNTB (2,41; 8,78)

* W publikacji dla tak zdefiniowanego punktu końcowego uzyskano inną wartość OR, w ramach niniejszej analizy przedstawiono obliczenia przedstawione przez Wnioskodawcę.

Korzyści klinicznej z terapii MEPO + SoC vs PLC + SoC doświadczyło prawie dwukrotnie więcej pacjentów w dowolnym momencie badanego okresu leczenia. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC [OR=4,60 (95% CI: 2,16; 9,82), p<0,001], [RD=0,34 (95% CI: 0,19; 0,49), p<0,001].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Remisja w dowolnym momencie badanego okresu leczenia - remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 7,5 mg/dobę [Steinfeld 2019]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 7,5 mg/dobę	54/68 (79%)	31/68 (46%)	4,60 (2,16; 9,82)	<0,001	0,34 (0,19; 0,49)	<0,001	2,96 NNTB (2,04; 5,38)

Odsetek uczestników z remisją w 36. i 48. tygodniu

Ze względu na dwie definicje remisji przedstawione w badaniu MIRRA wyniki przedstawiono dla każdej z nich osobno.

W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali remisję (dot. obu definicji) zarówno w 36. tygodniu, jak i w 48. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Odsetek uczestników, którzy uzyskali remisję zarówno w 36. tygodniu, jak i w 48. tygodniu [MIRRA]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę	22/68 (32,4%)	2/68 (2,9%)	15,78 (3,54; 70,43)	<0,001	0,29 (0,18; 0,41)	<0,001	3,40 NNTB (2,43; 5,69)

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 7,5 mg/dobę	28/68 (41,2%)	7/68 (10,3%)	6,10 (2,43; 15,30)	<0,001	0,31 (0,17; 0,45)	<0,001	3,24 NNTB (2,24; 5,84)

Oceny odsetka pacjentów, którzy uzyskali remisję (remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę) zarówno w 36. tygodniu, jak i w 48. tygodniu oceniano również w podziale na subpopulację pacjentów - zależnie od statusu ANCA oraz wyników skal BVAS i VDI.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Odsetek uczestników, którzy uzyskali remisję zarówno w 36. tygodniu, jak i w 48. tygodniu - remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę [Terrier 2023]

Wartość wyjściowa zmiennej	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Pozytywny wynik testu ANCA w wywiadzie	7/13 (53,8%)	0/13 (0,0%)	31,15 (1,53; 633,17)*	0,0252	53,85 (25,97; 81,72)	<0,001	1,86 NNTB (1,22; 3,85)
Brak pozytywnego wyniku testu ANCA w wywiadzie	15/55 (27,3%)	2/55 (3,6%)	9,94 (2,15; 45,96)*	0,0033	23,64 (10,87; 36,40)	<0,001	4,23 NNTB (2,75; 9,20)
BVAS=0	14/31 (45,2%)	1/20 (5,0%)	15,65 (1,86; 131,89)*	0,0114	40,16 (20,21; 60,11)	<0,001	2,49 NNTB (1,66; 4,95)
BVAS > 0	8/37 (21,6%)	1/48 (2,1%)	12,97 (1,54; 109,08)*	0,0184	19,54 (5,67; 33,40)	0,0058	5,12 NNTB (2,99; 17,63)
VDI < 5	11/38 (28,9%)	2/36 (5,6%)	6,93 (1,41; 33,93)*	0,0170	23,39 (7,15; 39,64)	0,0048	4,28 NNTB (2,52; 13,99)
VDI ≥ 5	11/30 (36,7%)	0/32 (0,0%)	38,33 (2,14; 687,40)*	0,0133	36,67 (19,16; 54,18)	<0,001	2,73 NNTB (1,85; 5,22)

* W publikacji dla tak zdefiniowanego punktu końcowego uzyskano inną wartość OR (różnica wynika z innego sposobu modelowania danych), w ramach niniejszej analizy przedstawiono obliczenia przedstawione przez Wnioskodawcę.

Odsetek uczestników z remisją w ciągu pierwszych 24. tygodni i utrzymaną remisją do 52. tygodnia

Ze względu na dwie definicje remisji przedstawione w badaniu MIRRA wyniki przedstawiono dla każdej z nich osobno.

W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali remisję (dot. obu definicji) w ciągu pierwszych 24. tygodni i utrzymywali remisję do 52. tygodnia, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Odsetek uczestników, którzy uzyskali remisję w ciągu pierwszych 24. tygodni i utrzymywali remisję do 52. tygodnia [MIRRA]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę	13/68 (19,1%)	1/68 (1,5%)	15,84 (2,01; 124,88)	0,009	0,18 (0,08; 0,27)	<0,001	5,67 NNTB (3,65; 12,70)

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 7,5 mg/dobę	16/68 (23,5%)	2/68 (2,9%)	10,15 (2,23; 46,16)	0,003	0,21 (0,10; 0,31)	<0,001	4,86 NNTB (3,18; 10,27)

Czas do pierwszego nawrotu EGPA

W badaniu MIRRA uczestnikami z pierwszym nawrotem EGPA byli ci chorzy, którzy mieli nawrót przed zakończeniem planowanego okresu badania (52 tyg.) lub przedwcześnie wycofali się z badania.

W zakresie odsetka pacjentów, którzy doświadczyli pierwszego nawrotu EGPA w ciągu 52. tygodni badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC (większa liczba nawrotów).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Odsetek uczestników, którzy doznali nawrotu EGPA przed ukończeniem badania [MIRRA]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Czas do pierwszego nawrotu EGPA	38/68 (55,9%)	56/68 (82,4%)	0,27 (0,12; 0,60)	0,001	-0,26 (-0,41; -0,12)	<0,001	3,78 NNTH (2,42; 8,63)

Liczba uczestników w każdej kategorii średniej dziennej dawki prednizolonu / prednizonu od 48. do 52. tygodnia

W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów przyjmujących określone średnie dzienne dawki prednizolonu/prednizonu od 48. do 52. tygodnia, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w odniesieniu do dawek: 0 [OR=7,07 (95% CI: 1,52; 32,94), p=0,013], [RD=0,15 (95% CI: 0,05; 0,25), p=0,004]; > 0-4 mg [OR=7,80 (95% CI: 2,18; 27,96), p=0,002], [RD=0,22 (95% CI: 0,10; 0,34), p<0,001]; > 7,5 mg [OR=0,36 (95% CI: 0,18; 0,72), p=0,004], [RD=-0,25 (95% CI: 0,41; 0,09), p=0,003]. Biorąc pod uwagę dawkę > 4 - 7,5 mg różnica między grupami jest nieistotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Liczba uczestników w każdej kategorii średniej dziennej dawki prednizolonu / prednizonu od 48. Do 52. tygodnia [MIRRA]

Dawka	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
0 mg	12/68 (17,6%)	2/68 (2,9%)	7,07 (1,52; 32,94)	0,013	0,15 (0,05; 0,25)	0,004	6,80 NNTB (4,06; 20,86)
> 0-4 mg	18/68 (26,5%)	3/68 (4,4%)	7,80 (2,18; 27,96)	0,002	0,22 (0,10; 0,34)	<0,001	4,53 NNTB (2,97; 9,53)
> 4-7,5 mg	10/68 (14,7%)	18/68 (26,5%)	0,48 (0,20; 1,13)	0,094	-0,12 (-0,25; 0,02)	0,086	-
> 7,5 mg	28/68 (41,2%)	45/68 (66,2%)	0,36 (0,18; 0,72)	0,004	-0,25 (-0,41; -0,09)	0,003	4,00 NNTH (2,43; 11,40)

Częstość wszystkich i poważnych nawrotów EGPA w okresie badania

W badaniu MIRRA częstość nawrotów EGPA została określona za pomocą rocznego wskaźnika nawrotów (tj. szacowanego wskaźnika, zdefiniowanego jako liczba nawrotów rocznie, na podstawie ujemnego modelu dwumianowego). W badaniu dokonano podziału na wszystkie nawroty EGPA oraz poważne nawroty EGPA definiowane jako zdarzenia zagrażające narządom lub życiu lub BVAS ≥ 6 lub nawrót astmy lub objawy pochodzące z zatok wymagające hospitalizacji.

W zakresie częstości występowania wszystkich nawrotów EGPA odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC (mniejsza liczba nawrotów) [RR=0,50 (95% CI:0,36; 0,70), p<0,001].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Częstość wszystkich i poważnych nawrotów EGPA w okresie badania [MIRRA]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	RR	
			RR (95% CI)	Wartość p
Roczny wskaźnik wszystkich nawrotów EGPA	1,14	2,27	0,50 (0,36; 0,70)	<0,001
Roczny wskaźnik poważnych nawrotów EGPA	0,12	0,21	0,56 (0,28; 1,14)	0,11

W analizie post hoc Steinfeld 2019 nawrót EGPA definiowano jako aktywne zapalenie naczyń (BVAS>0), aktywne objawy astmy z odpowiednim pogorszeniem wyniku w kwestionariuszu kontroli astmy (Asthma Control Questionnaire-6) lub pogorszenie objawów zatokowych wymagające zwiększenia dawki prednizolonu/prednizonu do ponad 4 mg/dobę, rozpoczęcia lub zwiększenia leczenia immunosupresyjnego lub hospitalizacji.

Podczas oceny poszczególnych składników złożonego punktu końcowego w powyższej analizie odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w przypadku nawrotów EGPA [OR=3,68 (95% CI: 1,68; 8,09), p=0,0011], [RD=0,26 (95% CI: 0,12; 0,41), p<0,001]. W analizie 44% (30/68) pacjentów otrzymujących MEPO + SoC było wolnych od nawrotów w porównaniu z 18% (12/68) pacjentów otrzymujących PLC + SoC.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Częstość nawrotów w okresie badania [Steinfeld 2019]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Brak nawrotów	30/68 (44%)	12/68 (18%)	3,68 (1,68; 8,09)	0,0011	0,26 (0,12; 0,41)	<0,001	3,78 NNTB (2,42; 8,63)

W analizie post hoc Terrier 2023 dokonano oceny odsetka uczestników doświadczających nawrotu w podziale na rodzaj nawrotu. Nawrót zapalenia naczyń definiowany był jako BVAS > 0; nawrót astmy jako aktywne objawy i/lub oznaki astmy z odpowiednim pogorszeniem wyniku w skali ACQ-6 (w porównaniu z ostatnim poprzednim wynikiem); nawrót choroby zatokowo-nosowej definiowany był jako aktywna choroba nosa i/lub zatok, z odpowiednim pogorszeniem w jednym lub więcej pytań dotyczących objawów zatokowo-nosowych (w porównaniu z ostatnią poprzednią oceną).

W powyższej analizie w zakresie odsetka uczestników doświadczających nawrotu w podziale na rodzaj nawrotu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC w odniesieniu do PLC + SoC (mniejsza liczba nawrotów) w przypadku oceny dotyczącej wszystkich typów nawrotów [OR=0,27 (95% CI: 0,12; 0,60), p=0,0011], [RD=-26,47 (95% CI: -41,35; -11,59), p<0,001]; nawrotu zapalenia naczyń [OR=0,41 (95% CI: 0,20; 0,81), p=0,0105], [RD=-22,06 (95% CI: -38,41; -5,71), p=0,0082] oraz nawrotu astmy [OR=0,38 (95% CI: 0,19; 0,76), p=0,0065], [RD=-23,53 (95% CI: -39,86; -7,20), p=0,0047]. Biorąc pod uwagę inne typy nawrotów różnica między grupami jest nieistotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Odsetek uczestników doświadczających nawrotu według rodzaju nawrotu [Terrier 2023]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Wszystkie typy nawrotów	38/68 (55,9%)	56/68 (82,4%)	0,27 (0,12; 0,60)	0,0011	-26,47 (-41,35; -11,59)	<0,001	3,78 NNTH (2,42; 8,63)
Tylko nawrót zapalenia naczyń*	12/68 (17,6%)	15/68 (22,1%)	0,76 (0,32; 1,77)	0,5197	-4,41 (-17,80; 8,98)	0,5183	-

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Tylko nawrót astmy*	13/68 (19,1%)	22/68 (32,4%)	0,49 (0,22; 1,09)	0,0802	-13,24 (-27,76; 1,29)	0,0741	-
Tylko nawrót zatokowo-nosowy*	4/68 (5,9%)	8/68 (11,8%)	0,47 (0,13; 1,64)	0,2351	-5,88 (-15,37; 3,60)	0,2240	-
Nawrót zapalenie naczyń/astma	8/68 (11,8%)	13/68 (19,1%)	0,56 (0,22; 1,46)	0,2394	-7,35 (-19,44; 4,73)	0,2330	-
Nawrót zapalenie naczyń/zatokowo-nosowy	5/68 (7,4%)	12/68 (17,6%)	0,37 (0,12; 1,12)	0,0777	-10,29 (-21,28; 0,69)	0,0662	-
Nawrót astma/zatokowo-nosowy	12/68 (17,6%)	17/68 (25,0%)	0,64 (0,28; 1,48)	0,2972	-7,35 (-21,07; 6,36)	0,2933	-
Nawrót zapalenie naczyń/astma/zatokowo-nosowy	10/68 (14,7%)	16/68 (23,5%)	0,56 (0,23; 1,34)	0,1941	-8,82 (-21,96; 4,31)	0,1879	-
Nawrót zapalenia naczyń**	29/68 (42,6%)	44/68 (64,7%)	0,41 (0,20; 0,81)	0,0105	-22,06 (-38,41; -5,71)	0,0082	4,53 NNTH (2,60; 17,51)
Nawrót astmy**	25/68 (36,8%)	41/68 (60,3%)	0,38 (0,19; 0,76)	0,0065	-23,53 (-39,86; -7,20)	0,0047	4,25 NNTH (2,51; 13,89)
Nawrót zatokowo-nosowy**	24/68 (35,3%)	35/68 (51,5%)	0,51 (0,26; 1,02)	0,0582	-16,18 (-32,61; 0,26)	0,0537	-

* Wybrano kategorię nawrotu bez zdefiniowanej innej kategorii nawrotu.

** Kategoria nawrotu wybrana z lub bez zdefiniowanej innej kategorii nawrotu.

*** W publikacji dla tak zdefiniowanego punktu końcowego uzyskano inną wartość OR (różnica wynika z innego sposobu modelowania danych), w ramach niniejszej analizy przedstawiono obliczenia przedstawione przez Wnioskodawcę.

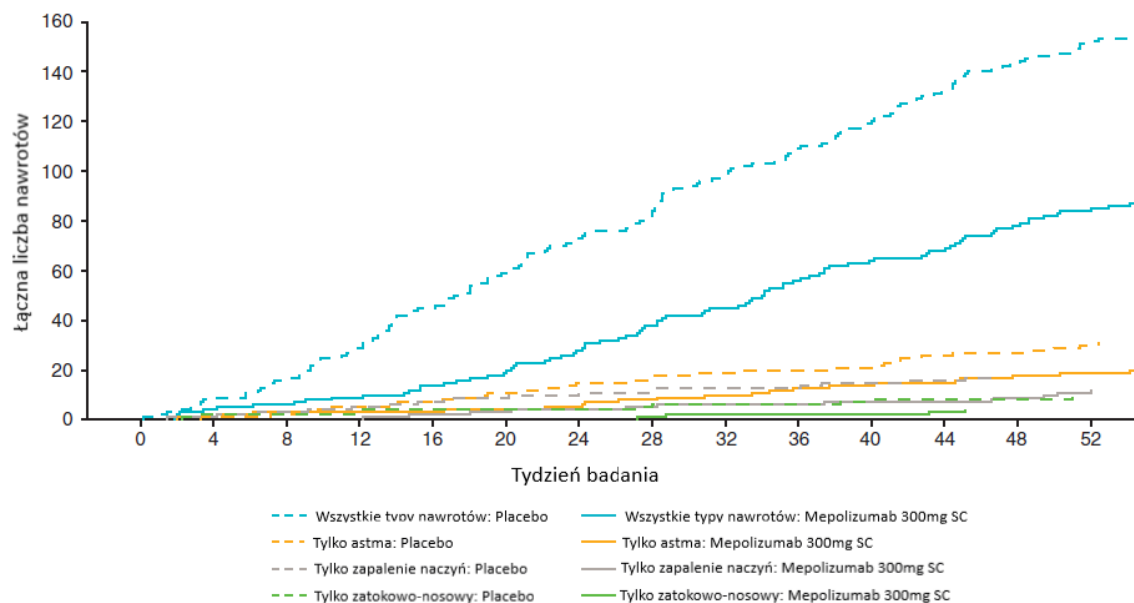
W poniższej tabeli i na zaprezentowanym poniżej wykresie przedstawiono porównanie skumulowanej liczby zdarzeń nawrotu według rodzaju nawrotu w poszczególnych grupach terapeutycznych z analizy post hoc Terrier 2023. We wszystkich przypadkach oraz we wszystkich punktach czasowych w grupie MEPO + SoC odnotowano mniejszą liczbę nawrotów w porównaniu do grupy PLC + SoC.

Tabela 33. Liczba zdarzeń nawrotu według rodzaju nawrotu [Terrier 2023]

Typ nawrotu	Liczba nawrotów	
	MEPO	PLC
Wszystkie typy nawrotów	88	154
Tylko nawrót zapalenia naczyń*	12	18
Tylko nawrót astmy*	21	31
Tylko nawrót zatokowo-nosowy*	4	9
Nawrót zapalenie naczyń/astma	9	20
Nawrót zapalenie naczyń/zatokowo-nosowy	6	15
Nawrót astma/zatokowo-nosowy	18	31
Nawrót zapalenie naczyń/astma/zatokowo-nosowy	18	30
Nawrót zapalenia naczyń**	45	83
Nawrót astmy^	66	112
Nawrót zatokowo-nosowy**	46	85

* Wybrano kategorię nawrotu bez zdefiniowanej innej kategorii nawrotu.

** Kategoria nawrotu wybrana z lub bez zdefiniowanej innej kategorii nawrotu.



Rysunek 1. Skumulowana liczba nawrotów EGPA i według typu nawrotu [Terrier 2023]

Czas do pierwszego poważnego nawrotu EGPA

W badaniu MIRRA uczestnikami z pierwszym poważnym nawrotem EGPA (zdefiniowanym jako zdarzenie zagrażające narządom lub życiu lub BVAS ≥ 6 lub nawrót astmy lub objawów pochodzących z zatok wymagający hospitalizacji) byli ci chorzy, którzy mieli poważny nawrót przed zakończeniem planowanego okresu badania (52 tyg.).

W zakresie odsetka pacjentów, którzy doświadczyli pierwszego poważnego nawrotu EGPA w ciągu 52. tygodnia badania, był niższy w grupie otrzymującej MEPO + SoC, pomimo iż nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do PLC + SoC.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Odsetek uczestników, którzy doznali poważnego nawrotu EGPA przed ukończeniem badania [MIRRA]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Czas do pierwszego poważnego nawrotu EGPA	15/68 (22,1%)	24/68 (35,3%)	0,52 (0,24; 1,11)	0,0902	-0,13 (-0,28; 0,02)	0,085	-

Procentowe zmniejszenie średniej dziennej dawki prednizolonu/prednizonu w ostatnich 4. tyg. leczenia

W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów osiągających określone zmniejszenie średniej dziennej dawki prednizolonu/prednizonu w ostatnich 4. tygodniach leczenia odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC w odniesieniu do PLC + SoC w odniesieniu do procentowej redukcji dawki prednizolonu/prednizonu wynoszącej: 75-<100% [RD=0,10 (95% CI: 0,01; 0,20), p=0,038] oraz 100% [OR=14,36 (95% CI:1,81; 113,85), p=0,012], [RD=0,16 (95% CI: 0,07; 0,26), p=0,001]. Biorąc pod uwagę pozostałe przedziały, różnica między grupami nie osiągnęła istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Odsetki pacjentów z określonym procentowym zmniejszeniem średniej dziennej dawki prednizolonu/prednizonu w ostatnich 4. tygodniach leczenia [MIRRA]

Procentowe zmniejszenie dawki prednizolonu/prednizonu	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
0%	14/68 (20,6%)	33/68 (48,5%)	0,27 (0,13; 0,59)	0,001	-0,28 (-0,43; -0,13)	<0,001	3,58 NNTB (2,31; 7,90)
< 25%	8/68 (11,8%)	9/68 (13,2%)	0,87 (0,32; 2,42)	0,796	-0,01 (-0,13; 0,10)	0,795	-
25-<50%	8/68 (11,8%)	11/68 (16,2%)	0,69 (0,26; 1,84)	0,460	-0,04 (-0,16; 0,07)	0,457	-
50-<75%	16/68 (23,5%)	11/68 (16,2%)	1,59 (0,68; 3,75)	0,285	0,07 (-0,06; 0,21)	0,280	-
75-<100%	10/68 (14,7%)	3/68 (4,4%)	3,74 (0,98; 14,24)	0,054	0,10 (0,01; 0,20)	0,038	9,71 NNTB (4,99; 177,48)
100%	12/68 (17,6%)	1/68 (1,5%)	14,36 (1,81; 113,85)	0,012	0,16 (0,07; 0,26)	0,001	6,18 NNTB (3,89; 14,98)

W analizie post hoc Steinfeld 2019 wykorzystano dane z ostatniego badania III fazy i odnotowano, że ponad 57% (39/68) pacjentów otrzymujących MEPO + SoC było w stanie zmniejszyć dawkę prednizolonu/prednizonu o 50% lub więcej w porównaniu z 21% (14/68) pacjentów otrzymujących PLC + SoC [OR=5,19 (95% CI: 2,43; 11,08), p<0,001], [RD=0,37 (95% CI: 0,22; 0,52), p<0,001]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

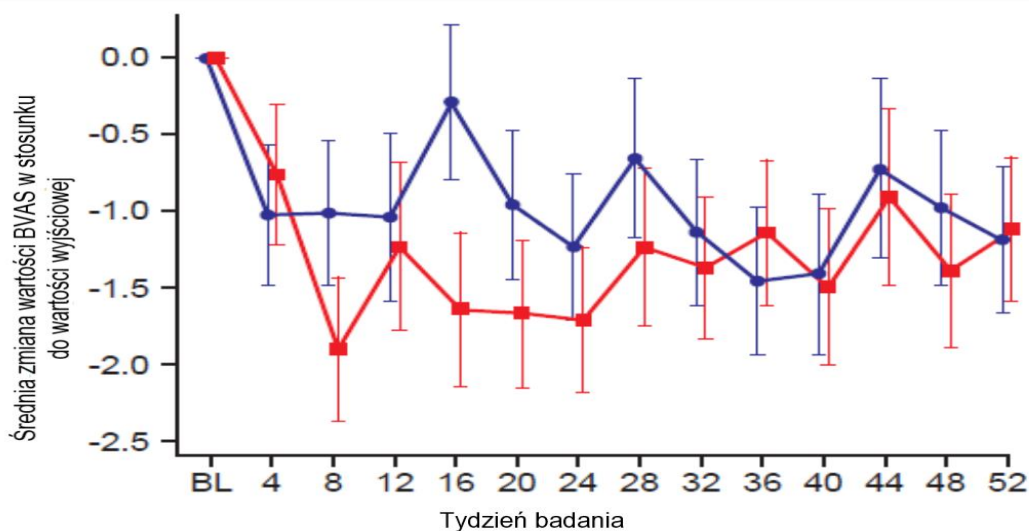
Tabela 36. Odsetek pacjentów z > 50% zmniejszeniem dawki prednizolonu/prednizonu w ostatnich 4. tygodniach leczenia [Steinfeld 2019]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zmniejszenie dawki prednizolonu/Prednizonu o \geq 50%	39/68 (57%)	14/68 (21%)	5,19 (2,43; 11,08)	<0,001	0,37 (0,22; 0,52)	<0,001	2,72 NNTB (1,92; 4,63)

Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w BVAS

W badaniu MIRRA w zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w BVAS, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD) biorąc pod uwagę wszystkie tygodnie badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.



* MEPO + SoC – kolor czerwony, PLC + SoC – kolor niebieski.

Rysunek 2. Średnia zmiana wartości BVAS w stosunku do wartości wyjściowej [MIRRA]

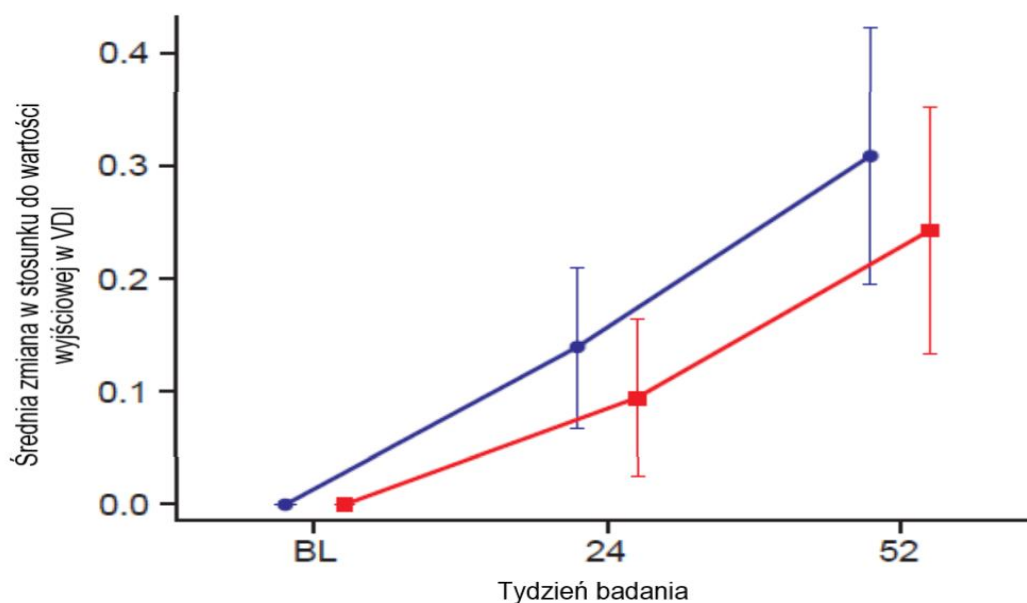
Tabela 37. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w BVAS [MIRRA]

Tydzień badania	MEPO + SoC			PLC + SoC			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
4	68	-0,76	3,80	68	-1,03	3,75	0,27 (-1,00; 1,54)	0,677
8	68	-1,90	3,85	68	-1,02	3,89	-0,88 (-2,18; 0,42)	0,187
12	68	-1,24	4,59	68	-1,04	4,49	-0,20 (-1,73; 1,33)	0,798
16	68	-1,64	4,10	68	-0,30	4,17	-1,34 (-2,73; 0,05)	0,061
20	68	-1,67	3,89	68	-0,96	3,98	-0,71 (-2,03; 0,61)	0,295
24	68	-1,71	3,89	68	-1,24	3,94	-0,47 (-1,79; 0,85)	0,485
28	68	-1,24	4,26	68	-0,66	4,35	-0,58 (-2,03; 0,87)	0,434
32	68	-1,38	3,80	68	-1,14	3,89	-0,24 (-1,53; 1,05)	0,717
36	68	-1,15	3,89	68	-1,46	3,98	0,31 (-1,01; 1,63)	0,647
40	68	-1,50	4,22	68	-1,42	4,26	-0,08 (-1,50; 1,34)	0,913
44	68	-0,92	4,73	68	-0,73	4,86	-0,19 (-1,80; 1,42)	0,818
48	68	-1,39	4,12	68	-0,98	4,17	-0,41 (-1,80; 0,98)	0,565
52	68	-1,12	3,85	68	-1,19	3,98	0,07 (-1,25; 1,39)	0,917

Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej we wskaźniku uszkodzenia naczyń (VDI)

W badaniu MIRRA w zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w VDI, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w przypadku efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD) biorąc pod uwagę wszystkie tygodnie badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.



* MEPO + SOC – kolor czerwony, PLC + SoC – kolor niebieski.

Rysunek 3. Średnia zmiana wartości VDI w stosunku do wartości wyjściowej [MIRRA]

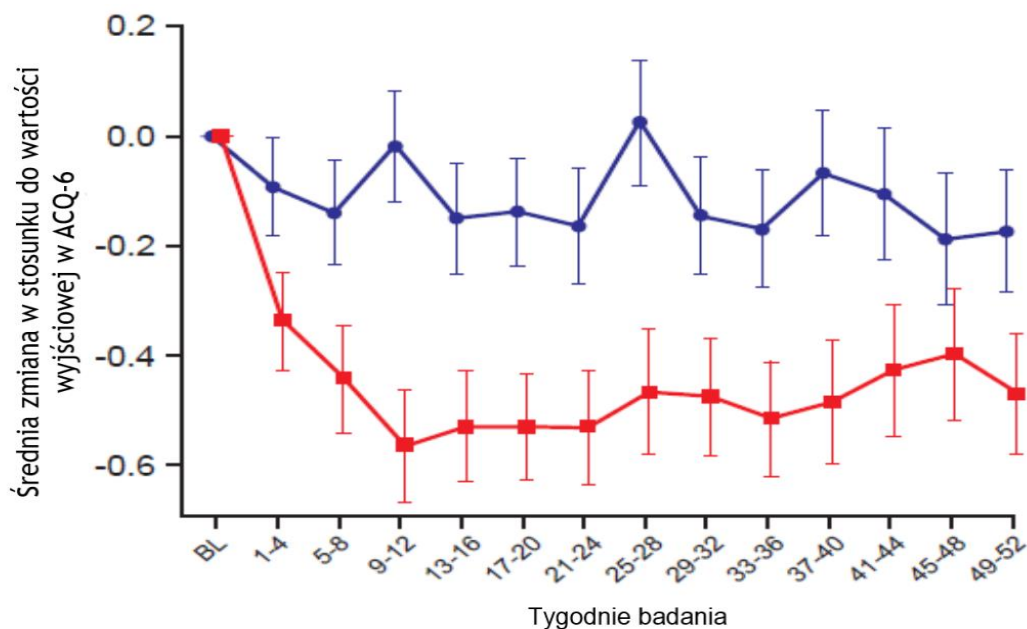
Tabela 38. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w VDI [MIRRA]

Tydzień badania	MEPO			PLC			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
24	68	0,09	0,51	68	0,13	0,50	-0,04 (-0,21; 0,13)	0,646
52	68	0,22	0,79	68	0,28	0,82	-0,06 (-0,33; 0,21)	0,666

Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-6)

W badaniu MIRRA w zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w ACQ-6, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD) biorąc pod uwagę okresy: 5.-8. tydzień, 9.-12. tydzień, 13.-16. tydzień, 17.-20. tydzień, 21.-24. tydzień, 25.-28. tydzień, 29.-32. tydzień, 33.-36. tydzień i 37.-40. tydzień. W przypadku okresów: 1.-4. tydzień, 41.-44. tydzień, 45.-48. tydzień i 49.-52. tydzień nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.



* MEPO + SOC – kolor czerwony, PLC + SoC – kolor niebieski.

Rysunek 4. Średnia zmiana wartości ACQ-6 w stosunku do wartości wyjściowej [MIRRA]

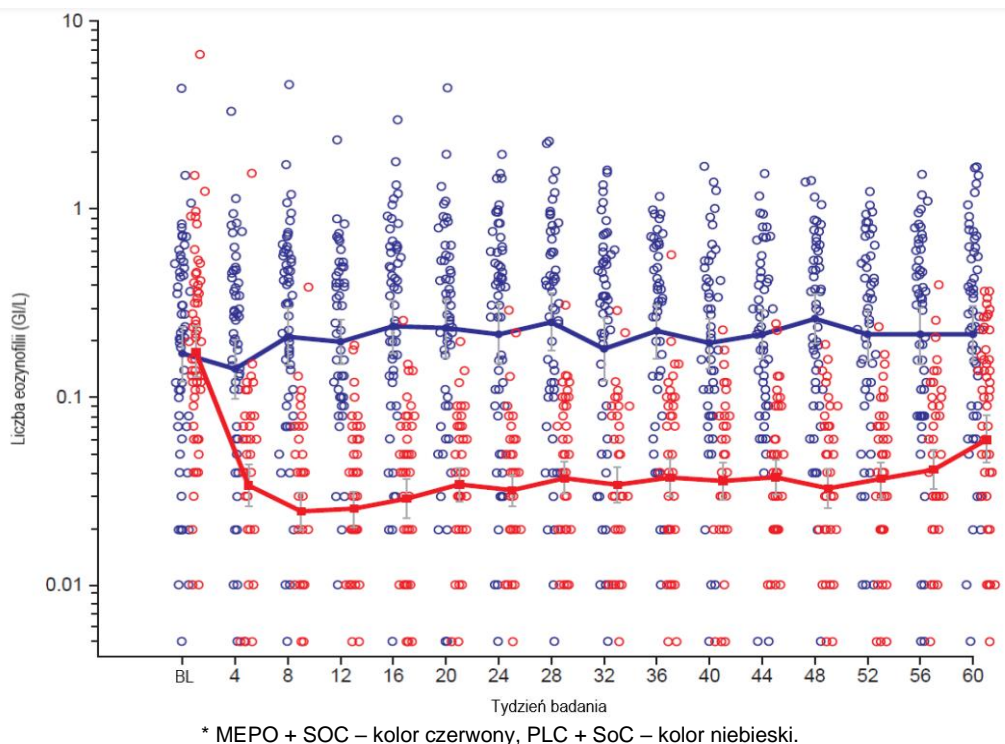
Tabela 39. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ACQ-6 [MIRRA]

Tydzień badania	MEPO			PLC			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
1.-4.	68	-0,33	0,70	68	-0,09	0,73	-0,24 (-0,48; 0,00)	0,054
5.-8.	68	-0,43	0,78	68	-0,14	0,79	-0,30 (-0,56; -0,03)	0,030
9.-12.	68	-0,56	0,82	68	-0,02	0,82	-0,54 (-0,82; -0,26)	<0,001
13.-16.	68	-0,52	0,84	68	-0,15	0,81	-0,38 (-0,65; -0,10)	0,009
17.-20.	68	-0,52	0,79	68	-0,13	0,79	-0,39 (-0,65; -0,12)	0,005
21.-24.	68	-0,52	0,82	68	-0,16	0,85	-0,36 (-0,64; -0,08)	0,013
25.-28.	68	-0,46	0,94	68	0,03	0,92	-0,49 (-0,80; -0,17)	0,003
29.-32.	68	-0,47	0,86	68	-0,14	0,86	-0,33 (-0,62; -0,04)	0,029
33.-36.	68	-0,51	0,82	68	-0,17	0,89	-0,34 (-0,63; -0,05)	0,023
37.-40.	68	-0,48	0,91	68	-0,06	0,93	-0,41 (-0,72; -0,10)	0,010
41.-44.	68	-0,42	0,97	68	-0,10	0,98	-0,32 (-0,64; 0,01)	0,060
45.-48.	68	-0,39	0,97	68	-0,18	0,98	-0,21 (-0,53; 0,12)	0,219
49.-52.	68	-0,46	0,90	68	-0,17	0,92	-0,29 (-0,60; 0,01)	0,063

Zmiana poziomu eozynofili od wartości wyjściowej

W badaniu MIRRA w zakresie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej liczby eozynofili odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w przypadku efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD) we wszystkich analizowanych punktach czasowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.



Rysunek 5. Zmiana poziomu eozynofilii od wartości wyjściowej [MIRRA]

Tabela 40. Zmiana poziomu eozynofilii od wartości wyjściowej [MIRRA]

Tydzień badania	MEPO			PLC			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
4.	68	-0,05	0,07	68	-0,01	0,09	-0,05 (-0,07; -0,02)	0,001
8.	68	-0,06	0,06	68	0,01	0,09	-0,07 (-0,09; -0,04)	<0,001
12.	68	-0,06	0,05	68	0,00	0,07	-0,06 (-0,09; -0,04)	<0,001
16.	68	-0,06	0,06	68	0,01	0,08	-0,07 (-0,09; -0,04)	<0,001
20.	68	-0,05	0,05	68	0,01	0,09	-0,06 (-0,09; -0,04)	<0,001
24.	68	-0,05	0,05	68	0,01	0,09	-0,06 (-0,09; -0,04)	<0,001
28.	68	-0,05	0,05	68	0,01	0,09	-0,06 (-0,09; -0,04)	<0,001
32.	68	-0,05	0,06	68	0,00	0,10	-0,05 (-0,08; -0,03)	<0,001
36.	68	-0,05	0,06	68	0,01	0,08	-0,06 (-0,08; -0,03)	<0,001
40.	68	-0,05	0,06	68	0,00	0,08	-0,05 (-0,08; -0,03)	<0,001
44.	68	-0,05	0,06	68	0,01	0,08	-0,06 (-0,08; -0,03)	<0,001
48.	68	-0,05	0,06	68	0,01	0,08	-0,07 (-0,09; -0,04)	<0,001
52.	68	-0,05	0,05	68	0,01	0,07	-0,06 (-0,08; -0,03)	<0,001
56.	68	-0,05	0,06	68	0,01	0,08	-0,05 (-0,08; -0,03)	<0,001
60.	68	-0,03	0,08	68	0,01	0,09	-0,04 (-0,07; -0,01)	0,005

Korzyści kliniczne przy poziomie eozynofilii < 150 komórek/ μ L

W analizie post hoc Steinfeld 2019 wśród pacjentów z wyjściową liczbą eozynofilii we krwi wynoszącą < 150 komórek/ μ L, większy odsetek pacjentów doświadczył korzyści klinicznych ze stosowania MEPO + SoC vs PLC + SoC. W badanej podgrupie wyższy odsetek pacjentów otrzymujących MEPO + SoC osiągnął 50% lub większe zmniejszenie dawki prednizolonu/prednizonu od 48. do 52. tygodnia i był wolny od nawrotów w okresie leczenia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC + SoC. W przypadku korzyści klinicznej, gdzie BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu \leq 4 mg/dobę, istotnie większy odsetek pacjentów otrzymujących MEPO +SoC odniósł jakiegokolwiek korzyści kliniczne w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC + SoC..

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Korzyści kliniczne przy wyjściowym poziomie eozynofili w krwi < 150 komórek/ μ L (n=57) [Steinfeld 2019]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegokolwiek korzyści kliniczne*	21/29 (72,4%)	12/28 (42,9%)	3,50 (1,16; 10,58)	0,0264	0,30 (0,05; 0,54)	0,018	3,38 NNTB (1,85; 19,81)
Jakiegokolwiek korzyści kliniczne**	23/29 (79,3%)	15/28 (53,6%)	3,32 (1,04; 10,66)	0,0435	0,26 (0,02; 0,49)	0,033	3,89 NNTB (2,03; 47,53)
Remisja***	11/29 (37,9%)	9/28 (32,1%)	1,29 (0,43; 3,84)	0,6474	0,06 (-0,19; 0,31)	0,646	-
Remisja****	20/29 (69,0%)	13/28 (46,4%)	2,56 (0,87; 7,56)	0,0880	0,23 (-0,02; 0,48)	0,077	-
Zmniejszenie dawki prednizolonu/prednizonu \geq 50%	17/29 (58,6%)	9/28 (32,1%)	2,99 (1,01; 8,84)	0,0476	0,26 (0,02; 0,51)	0,037	3,78 NNTB (1,95; 63,84)
Brak nawrotów	11/29 (37,9%)	5/28 (17,9%)	2,81 (0,83; 9,56)	0,0979	0,20 (-0,03; 0,43)	0,082	-

* Remisja 1 w dowolnym momencie badanego okresu leczenia lub > 50% zmniejszenie średniej dawki prednizolonu/prednizonu w tygodniach 48.-52. lub brak nawrotów EGPA w okresie badania.

** Remisja 2 w dowolnym momencie badanego okresu leczenia lub > 50% zmniejszenie średniej dawki prednizolonu/prednizonu w tygodniach 48.-52. lub brak nawrotów EGPA w okresie badania.

*** BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu \leq 4 mg/dobę.

**** BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu \leq 7,5 mg/dobę.

Korzyści kliniczne przy wyjściowej dawce prednizolonu/prednizonu > 20 mg/dobę

W analizie post hoc Steinfeld 2019 w podgrupie pacjentów z wyjściową dawką prednizolonu/prednizonu 20 mg/dobę odsetek pacjentów, u których wystąpiła jakakolwiek korzyść kliniczna zdefiniowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu \leq 4 mg/dobę oraz korzyść kliniczna zdefiniowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu \leq 7,5 mg/dobę, był większy wśród pacjentów leczonych MEPO + SoC w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC + SoC.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Korzyści kliniczne przy wyjściowej dawce prednizolonu/prednizonu > 20 mg/d (n=21) [Steinfeld 2019]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegokolwiek korzyści kliniczne*	6/10 (60,0%)	4/11 (36,4%)	2,63 (0,45; 15,31)	0,2834	0,24 (-0,18; 0,65)	0,265	-
Jakiegokolwiek korzyści kliniczne**	7/10 (70,0%)	4/11 (36,4%)	4,08 (0,66; 25,38)	0,1312	0,34 (-0,07; 0,74)	0,101	-
Remisja***	2/10 (20,0%)	3/11 (27,3%)	0,67 (0,09; 5,13)	0,6969	-0,07 (-0,43; 0,29)	0,693	-
Remisja****	6/10 (60,0%)	4/11 (36,4%)	2,63 (0,45; 15,31)	0,2834	0,24 (-0,18; 0,65)	0,265	-
Zmniejszenie dawki prednizolonu/prednizonu \geq 50%	5/10 (50,0%)	4/11 (36,4%)	1,75 (0,31; 10,02)	0,5297	0,14 (-0,28; 0,56)	0,525	-
Brak nawrotów	1/10 (10,0%)	3/11 (27,3%)	0,30 (0,03; 3,45)	0,3316	-0,17 (-0,49; 0,15)	0,293	-

* Remisja 1 w dowolnym momencie badanego okresu leczenia lub > 50% zmniejszenie średniej dawki prednizolonu/prednizonu w tygodniach 48.-52. lub brak nawrotów EGPA w okresie badania.

** Remisja 2 w dowolnym momencie badanego okresu leczenia lub > 50% zmniejszenie średniej dawki prednizolonu/prednizonu w tygodniach 48.-52. lub brak nawrotów EGPA w okresie badania.

*** BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu \leq 4 mg/dobę.

**** BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu \leq 7,5 mg/dobę.

Korzyści kliniczne w przypadku masy ciała >85 kg

W analizie post hoc Steinfeld 2019 w podgrupie pacjentów z masą ciała > 85 kg istotnie większy odsetek pacjentów leczonych MEPO + SoC w porównaniu z pacjentami leczonymi PLC + SoC doświadczył obu korzyści klinicznych definiowanych odpowiednio jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę oraz BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 7,5 mg/dobę.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Korzyści kliniczne w przypadku masy ciała > 85 kg (n=45) [Steinfeld 2019]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegokolwiek korzyści kliniczne*	13/19 (68,4%)	6/26 (23,1%)	7,22 (1,91; 27,30)	0,0036	0,45 (0,19; 0,72)	0,001	2,21 NNTB (1,39; 5,29)
Jakiegokolwiek korzyści kliniczne**	17/19 (89,5%)	12/26 (46,2%)	9,92 (1,89; 51,93)	0,0066	0,43 (0,20; 0,67)	<0,001	2,31 NNTB (1,49; 5,07)
Remisja***	7/19 (36,8%)	4/26 (15,4%)	3,21 (0,78; 13,22)	0,1065	0,21 (-0,04; 0,47)	0,102	-
Remisja****	14/19 (73,7%)	10/26 (38,5%)	4,48 (1,23; 16,29)	0,0228	0,35 (0,08; 0,62)	0,011	2,84 NNTB (1,60; 12,52)
Zmniejszenie dawki prednizolonu/prednizonu o ≥ 50%	10/19 (52,6%)	5/26 (19,2%)	4,67 (1,24; 17,60)	0,0229	0,33 (0,06; 0,60)	0,016	2,99 NNTB (1,65; 15,83)
Brak nawrotów	6/19 (31,6%)	1/26 (3,8%)	11,54 (1,25; 106,30)	0,0309	0,28 (0,06; 0,50)	0,014	3,61 NNTH (2,00; 17,98)

* Remisja 1 w dowolnym momencie badanego okresu leczenia lub > 50% zmniejszenie średniej dawki prednizolonu/prednizonu w tygodniach 48.-52. lub brak nawrotów EGPA w okresie badania.

** Remisja 2 w dowolnym momencie badanego okresu leczenia lub > 50% zmniejszenie średniej dawki prednizolonu/prednizonu w tygodniach 48.-52. lub brak nawrotów EGPA w okresie badania.

*** BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę.

**** BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 7,5 mg/dobę.

Łączna liczba tygodni z BVAS=0

W analizie post hoc Terrier 2023 w zakresie odsetka pacjentów osiągających określoną łączną liczbę tygodni wyniku w skali BVAS=0 w czasie 52-tygodniowego okresu badania MIRRA odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w przedziałach czasu BVAS=0 wynoszących 24-<36 tyg. [OR=0,09 (95% CI: 0,02; 0,41), p=0,0019], [RD=-22,06 (95% CI: -33,11; -11,01), p<0,001] oraz ≥ 36 tyg. [OR=5,05 (95% CI: 2,43; 10,47), p<0,001], [RD=38,24 (95% CI: 22,74; 53,73), p<0,001]. Biorąc pod uwagę BVAS=0 trwający 0-12 tyg. i 12-24 tyg. różnica między grupami jest nieistotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Łączna liczba tygodni z BVAS=0 w czasie 52-tygodniowego okresu badania [Terrier 2023]

Liczba osiągniętych tygodni BVAS=0	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
0.	3/68 (4,4%)	6/68 (8,8%)	0,48 (0,11; 1,99)	0,3098	-4,41 (-12,73; 3,91)	0,2988	-
0.-12.	13/68 (19,1%)	15/68 (22,1%)	0,84 (0,36; 1,92)	0,6717	-2,94 (-16,52; 10,64)	0,6713	-
12.-24.	5/68 (7,4%)	11/68 (16,2%)	0,41 (0,13; 1,26)	0,1187	-8,82 (-19,55; 1,90)	0,1069	-
24.-<36.	2/68 (2,9%)	17/68 (25,0%)	0,09 (0,02; 0,41)	0,0019	-22,06 (-33,11; -11,01)	<0,001	4,53 NNTH (3,02; 9,08)
≥ 36.	45/68 (66,2%)	19/68 (27,9%)	5,05 (2,43; 10,47)	<0,001	38,24 (22,74; 53,73)	<0,001	2,62 NNTB (1,86; 4,40)

Odsetek uczestników, którzy uzyskali BVAS=0 zarówno w 36. i 48. tygodniu

W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali wynik w skali BVAS=0 zarówno w 36., jak i 48. tygodniu nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy na korzyść żadnej z grup pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Odsetek uczestników, którzy uzyskali BVAS=0 zarówno w 36. i 48. tygodniu [MIRRA]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek uczestników z BVAS=0 w 36. i 48. tygodniu	34/68 (50,0%)	23/68 (33,8%)	1,96 (0,98; 3,91)*	0,0572	16,18 (-0,18; 32,54)	0,0526	-

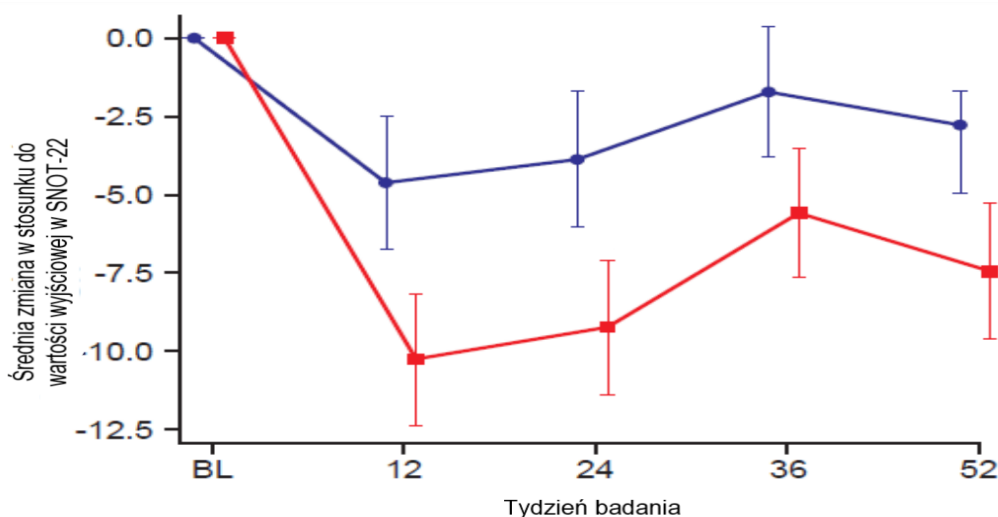
* W publikacji dla tak zdefiniowanego punktu końcowego uzyskano inną wartość OR (różnica wynika z innego sposobu modelowania danych), w ramach niniejszej analizy przedstawiono obliczenia przedstawione przez Wnioskodawcę.

Jakość życia

W badaniu MIRRA jakość życia analizowano pod względem średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku w Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22).

W zakresie średniej zmiany wyniku SNOT-22 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC w odniesieniu do PLC + SoC w przypadku efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD) biorąc pod uwagę wszystkie tygodnie badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.



* MEPO + SOC – kolor czerwony, PLC + SoC – kolor niebieski.

Rysunek 6. Średnia zmiana wartości SNOT-22 w stosunku do wartości wyjściowej [MIRRA]**Tabela 46. Średnia zmiana wartości SNOT-22 w stosunku do wartości wyjściowej [MIRRA]**

Tydzień badania	MEPO			PLC			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
12.	68	-10,30	17,29	68	-4,62	17,51	-5,67 (-11,52; 0,18)	0,060
24.	68	-9,25	17,51	68	-3,87	18,18	-5,38 (-11,38; 0,62)	0,081
36.	68	-5,59	17,07	68	-1,72	17,29	-3,87 (-9,65; 1,90)	0,191
52.	68	-7,49	18,29	68	-2,77	8,87	-4,72 (-9,55; 0,11)	0,058

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne

Wyniki badania MIRRA

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia MEPO + SoC vs PLC + SoC. W ramach analizy bezpieczeństwa Wnioskodawca uwzględnił dane raportowane w badaniu MIRRA. W przypadku większości analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami, tj. dodanie MEPO do standardowego postępowania nie przyczynia się do pogorszenia profilu bezpieczeństwa.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu [MIRRA]

Punkt końcowy		MEPO n/N (%)	PLC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95 %CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane	Ogółem	66/68 (97,1%)	64/68 (94,1%)	2,06 (0,36; 11,66)	0,413	0,03 (-0,04; 0,10)	0,402	-
	Uznane przez badacza za związane ze stosowanym leczeniem	35/68 (51,5%)	24/68 (35,3%)	1,94 (0,98; 3,87)	0,058	0,16 (0,00; 0,33)	0,054	-
	Prowadzące do przerwania leczenia	2/68 (2,9%)	1*/68 (1,5%)	2,03 (0,18; 22,93)	0,567	0,01 (-0,03; 0,06)	0,559	-
	Zgon	1**/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,498	0,01 (-0,03; 0,05)	0,469	-
Poważne zdarzenia niepożądane [^]	Ogółem	12/68 (17,6%)	18/68 (26,5%)	0,60 (0,26; 1,36)	0,217	-0,09 (-0,23; 0,05)	0,212	-
	Uznane przez badacza za związane ze stosowanym leczeniem	3/68 (4,4%)	3/68 (4,4%)	1,00 (0,19; 5,14)	1,000	0,00 (-0,07; 0,07)	1,000	-
Reakcje ogólnoustrojowe i miejscowe ^{^^}	Reakcje ogólnoustrojowe	4/68 (5,9%)	1/68 (1,5%)	4,19 (0,46; 38,48)	0,206	0,04 (-0,02; 0,11)	0,169	-
	Reakcje miejscowe	10/68 (14,7%)	9/68 (13,2%)	1,13 (0,43; 2,98)	0,805	0,01 (-0,10; 0,13)	0,805	-
	Anafilaksja uznana przez badacza za związaną ze stosowanym leczeniem	0/68 (0,0%)	0/68 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,03; 0,03)	1,000	-
Zdarzenie niepożądane ze strony układu krążenia [#]	Arytmia	2/68 (2,9%)	3/68 (4,4%)	0,66 (0,11; 4,06)	0,651	-0,01 (-0,08; 0,05)	0,648	-
	Udar lub przemijający atak niedokrwienny	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	3,04 (0,12; 76,07)	0,498	0,01 (-0,03; 0,05)	0,469	-
	Zastoinowa niewydolność serca	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,498	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,469	-
	Zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa	1/68 (1,5%)	1/68 (1,5%)	1,00 (0,06; 16,32)	1,000	0,00 (-0,04; 0,04)	1,000	-
Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (dane z tekstu) ^{##}	Ból głowy	22/68 (32,4%)	12/68 (17,6%)	2,23 (1,00; 4,99)	0,050	0,15 (0,00; 0,29)	0,044	-
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	12/68 (17,6%)	16/68 (23,5%)	0,70 (0,30; 1,61)	0,398	-0,06 (-0,19; 0,08)	0,395	-
	Bóle stawów	15/68 (22,1%)	12/68 (17,6%)	1,32 (0,57; 3,08)	0,520	0,04 (-0,09; 0,18)	0,518	-
	Zapalenie zatok	14/68 (20,6%)	11/68 (16,2%)	1,34 (0,56; 3,22)	0,507	0,04 (-0,09; 0,17)	0,506	-
	Infekcja górnych dróg oddechowych	14/68 (20,6%)	11/68 (16,2%)	1,34 (0,56; 3,22)	0,507	0,04 (-0,09; 0,17)	0,506	-
	Zaostrzenie lub pogorszenie astmy	2/68 (2,9%)	4/68 (5,9%)	0,48 (0,09; 2,74)	0,413	-0,03 (-0,10; 0,04)	0,402	-

* W suplementie (tabela S2), przy zdarzeniach niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wynik równy jest 0 w przypadku grupy PLC + SoC, jako nadrzędne Wnioskodawca uznał dane z głównej publikacji.

** Zgon w wyniku zatrzymania krążenia nie został uznany przez lekarza za niezwiązany ze stosowanym leczeniem. Zgon dotyczył mężczyzny w wieku 47 lat z chorobą wieńcową.

[^] Poważne zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które zakończyło się śmiercią, zagrażało życiu, spowodowało hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, skutkowało kalectwem lub niezdolnością do pracy, przyczyniło się do wrodzonej anomalii lub wady wrodzonej, wskazywało na możliwe polekowe uszkodzenie wątroby wraz z hiperbilirubinemią.

^{^^} Reakcje ogólnoustrojowe lub miejscowe zidentyfikowano za pomocą elektronicznego formularza, który został zaprojektowany do zbierania danych o reakcjach ogólnoustrojowych.

[#] Zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego zidentyfikowano za pomocą elektronicznego formularza, który został zaprojektowany do zbierania danych dotyczących zdarzeń z zakresu układu sercowo-naczyniowego.

^{##} Liczba pacjentów u których wystąpiło zdarzenie (n) została obliczona przez Wnioskodawcę na podstawie odsetka podanego w publikacji.

W toku prac nad AWA na stronie internetowej www.clinicaltrials.gov analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania MIRRA.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 48. Liczba uczestników z miejscowymi i ogólnoustrojowymi zdarzeniami niepożądanymi (AE) do 52. tygodnia [MIRRA – wyniki z www.clinicaltrials.gov]

Punkt końcowy	MEPO n/N (%)	PLC n/N (%)
Paraliż twarzy	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
Zaczerwienienie	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
Nadwrażliwość	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
Wysypka swędząca	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
Reakcje związane ze wstrzyknięciem	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
Siniaki w miejscu wstrzyknięcia	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	1/68 (1,5%)	1/68 (1,5%)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	9/68 (13,2%)	7/68 (10,3%)

Typ miary: liczba; jednostka miary: uczestnicy.

Tabela 49. Zdarzenia niepożądane do 52. tygodnia [MIRRA – wyniki z www.clinicaltrials.gov]

Punkt końcowy	MEPO n/N (%)	PLC n/N (%)	
Śmiertelność (ogółem)	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)	
Poważne zdarzenia niepożądane (ogółem)	12/68 (17,7%)	18/68 (26,5%)	
Zaburzenia serca	Zatrzymanie akcji serca	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
	Choroba wieńcowa	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
	Kardiomiopatia stresowa	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ból brzucha	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
Zaburzenia ogólne	Przepuklina	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
	Gorączka	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
Zaburzenia układu odpornościowego	Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
	Nadwrażliwość	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	0/68 (0,0%)	2/68 (2,9%)
	Zapalenie płuc	0/68 (0,0%)	2/68 (2,9%)
	Zapalenie wyrostka robaczkowego	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
	Zapalenie oskrzeli	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
	Zapalenie tkanki łącznej	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
	COVID	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
	Zakażenie enterokokowe	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
	Nieżyt żołądka i jelit	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
	Półpasiec	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	0/68 (0,0%)	2/68 (2,9%)
	Zakażenie wirusem paragrypy	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
	Ropień okołoodbytniczy	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
	Bakteryjne zapalenie płuc	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)

	Punkt końcowy	MEPO n/N (%)	PLC n/N (%)
	Zakażenie dróg oddechowych	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
	Zakażenie układu moczowego	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
Urazy, zatrucia i powikłania zabiegowe	Wypadek drogowy	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
	Złamanie kręgosłupa	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Ból pleców	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak jąder	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
Zaburzenia układu nerwowego	Niedokrwienie mózdzku	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
	Zawroty głowy	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
	Paraliż twarzy	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
	Niedowład twarzy	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
	Zawał lakunarny	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
	Oczopląs	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
	Zapalenie opon mózgowych	1/68 (1,5%)	0/68 (0,0%)
	Toksyczna encefalopatia	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
Zaburzenia psychiczne	Zmiany stanu psychicznego	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostre uszkodzenie nerek	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma	2/68 (2,9%)	4/68 (5,9%)
	Ostra niewydolność oddechowa	0/68 (0,0%)	2/68 (2,9%)
	Naciek płucny	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
	Aspiracja zapalenia płuc	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
	Niewydolność oddechowa	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)
Zdarzenia niepożądane (ogółem)		65/68 (95,6%)	61/68 (89,7%)
Choroby ucha i błędnika	Zawrót głowy	5/68 (7,4%)	1/68 (1,5%)
	Dyskomfort w uchu	1/68 (1,5%)	4/68 (5,9%)
Zaburzenia endokrynologiczne	Niewydolność nadnerczy	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)
Choroby oczu	Zamazany wzrok	4/68 (5,9%)	2/68 (2,9%)
	Zaćma	3/68 (4,4%)	2/68 (2,9%)
	Świąd oczu	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Mdłości	11/68 (16,2%)	13/68 (19,1%)
	Biegunka	12/68 (17,7%)	8/68 (11,8%)
	Wymioty	11/68 (16,2%)	4/68 (5,9%)
	Ból brzucha w górnej części	5/68 (7,4%)	5/68 (7,4%)
	Ból brzucha	2/68 (2,9%)	4/68 (5,9%)
	Choroba refluksowa przełyku	1/68 (1,5%)	4/68 (5,9%)
	Niestrawność	1/68 (1,5%)	3/68 (4,4%)
Zaburzenia ogólne	Zmęczenie	10/68 (14,7%)	10/68 (14,7%)
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	9/68 (13,2%)	7/68 (10,3%)
	Gorączka	7/68 (10,3%)	7/68 (10,3%)
	Astenia	5/68 (7,4%)	3/68 (4,4%)
	Ból w klatce piersiowej	1/68 (1,5%)	5/68 (7,4%)
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	2/68 (2,9%)	3/68 (4,4%)

	Punkt końcowy	MEPO n/N (%)	PLC n/N (%)	
	Obrzęk obwodowy	3/68 (4,4%)	1/68 (1,5%)	
	Przeziębienie	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardła	12/68 (17,7%)	16/68 (23,5%)	
	Zapalenie zatok	14/68 (20,6%)	11/68 (16,2%)	
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	14/68 (20,6%)	11/68 (16,2%)	
	Zapalenie oskrzeli	7/68 (10,3%)	8/68 (11,8%)	
	Grypa	7/68 (10,3%)	6/68 (8,8%)	
	Zakażenie dróg oddechowych	5/68 (7,4%)	8/68 (11,8%)	
	Zakażenie układu moczowego	5/68 (7,4%)	4/68 (5,9%)	
	Ostre zapalenie zatok	6/68 (8,8%)	2/68 (2,9%)	
	Zapalenie spojówek	4/68 (5,9%)	4/68 (5,9%)	
	Katar	5/68 (7,4%)	3/68 (4,4%)	
	Zapalenie ucha	1/68 (1,5%)	6/68 (8,8%)	
	Zakażenie grzybicze skóry	4/68 (5,9%)	3/68 (4,4%)	
	Opryszczka jamy ustnej	4/68 (5,9%)	3/68 (4,4%)	
	Nieżyt żołądka i jelit	5/68 (7,4%)	1/68 (1,5%)	
	Zapalenie ucha środkowego	3/68 (4,4%)	1/68 (1,5%)	
	Zakażenie wirusowe	3/68 (4,4%)	1/68 (1,5%)	
	Urazy, zatrucia i powikłania zabiegowe	Skaleczenie	3/68 (4,4%)	2/68 (2,9%)
		Skręcenie więzadła	4/68 (5,9%)	1/68 (1,5%)
Stłuczenie		3/68 (4,4%)	1/68 (1,5%)	
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	5/68 (7,35%)	0/68 (0,0%)	
	Zwiększona waga	4/68 (5,9%)	1/68 (1,5%)	
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)	
	Zwiększona gamma-glutamylotransferaza	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)	
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Ból stawów	15/68 (22,1%)	12/68 (17,7%)	
	Mialgia	6/68 (8,8%)	9/68 (13,2%)	
	Ból pleców	8/68 (11,8%)	6/68 (8,8%)	
	Ból kończyny	5/68 (7,4%)	6/68 (8,8%)	
	Ból szyi	8/68 (11,8%)	2/68 (2,9%)	
	Ból mięśniowo-szkieletowy	6/68 (8,8%)	2/68 (2,9%)	
	Obrzęk stawów	2/68 (2,9%)	3/68 (4,4%)	
	Skurcze mięśni	3/68 (4,4%)	2/68 (2,9%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	22/68 (32,6%)	12/68 (17,7%)	
	Zawrót głowy	3/68 (4,4%)	5/68 (7,4%)	
	Parestezje	4/68 (5,9%)	3/68 (4,4%)	
	Ból głowy zatokowy	2/68 (2,9%)	3/68 (4,4%)	
	Migrena	3/68 (4,4%)	1/68 (1,5%)	
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	2/68 (2,9%)	4/68 (5,9%)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma	10/68 (14,7%)	7/68 (10,3%)	
	Kaszel	5/68 (7,4%)	8/68 (11,8%)	
	Ból gardła i krtani	8/68 (11,8%)	5/68 (7,4%)	

Punkt końcowy	MEPO n/N (%)	PLC n/N (%)
Kaszel produktywny	6/68 (8,8%)	7/68 (10,3%)
Zatkanie zatok	6/68 (8,8%)	6/68 (8,8%)
Świszczący oddech	5/68 (7,4%)	6/68 (8,8%)
Zatkany nos	4/68 (5,9%)	5/68 (7,4%)
Zespół kaszlu górnych dróg oddechowych	2/68 (2,9%)	6/68 (8,8%)
Duszność	1/68 (1,5%)	4/68 (5,9%)
Krwawienie z nosa	3/68 (4,4%)	2/68 (2,9%)
Kichanie	3/68 (4,4%)	1/68 (1,5%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka	9/68 (13,2%)	6/68 (8,8%)
Świąd	6/68 (8,8%)	1/68 (1,5%)
Pokrzywka	4/68 (5,9%)	1/68 (1,5%)
Zmiana skórna	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)
Zaburzenia naczyniowe		
Uderzenia gorąca	3/68 (4,4%)	0/68 (0,0%)

4.2.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne

Tabela 50. Charakterystyka i wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki i wnioski końcowe
<p>Kouverianos 2023</p>	<p><u>Cel:</u> wyszukanie danych dotyczących stosowania terapii anti-IL5 u pacjentów z EGPA. <u>Populacja docelowa:</u> pacjenci z EGPA. <u>Interwencja:</u> terapia anti-IL5 (mepolizumab, benralizumab). <u>Przeszukane bazy:</u> Medline. <u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> od 2007 r. do 2022 r. <u>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</u> kryteriami włączenia były badania w języku angielskim oraz badania raportujące dane dotyczące terapii anti-IL5 u chorych z potwierdzonym EGPA. Ostatecznie 58 publikacji zostało włączonych do analizy. <u>Źródło finansowania:</u> badanie nie było finansowane przez żadną organizację/institucję/ uniwersytet. Finansowanie otwartego dostępu zapewnione zostało przez HEAL-Link Greece. Jeden z autorów zadeklarował otrzymanie honorarium od firmy Astra-Zeneca. <u>Ocena w skali AMSTAR:</u> krytycznie niska jakość.</p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu, przeciwciała monoklonalnego anti-IL5 (mAb), potwierdzono w randomizowanym badaniu kontrolowanym, chociaż znaczna część pacjentów nie zareagowała na to leczenie.</p> <p>Terapie anti-IL5 wydają się być skuteczne i bezpieczne u pacjentów z opornym/nawracającym EGPA i mogą być stosowane jako leczenie oszczędzające steroidy. Badanie to wykazało, że mepolizumab może być stosowany jako dodatkowa terapia oprócz steroidów u pacjentów z opornym/nawracającym EGPA. U pacjentów z aktywną, nieciążką chorobą steroidy i mepolizumab są zalecane jako leki pierwszego rzutu.</p> <p>Warto zauważyć, że terapie antyeozynofilowe wykazały skuteczność u pacjentów z ciężką chorobą oporną na standardowe leczenie, a wraz ze wzrostem doświadczenia klinicznego w stosowaniu tych środków, ich miejsce w algorytmie leczenia może ulec zmianie.</p> <p>Niemniej jednak potrzebne są dalsze badania w celu wyjaśnienia patofizjologii choroby, może to potencjalnie prowadzić do identyfikacji biomarkerów w celu wskazania pacjentów z największym prawdopodobieństwem odpowiedzi na blokadę anti-IL5.</p>
<p>White 2023</p>	<p><u>Cel:</u> omówienie obecnego rozumienia EGPA i rozwijających się tematów związanych z jego leczeniem. <u>Populacja docelowa:</u> pacjenci z EGPA. <u>Interwencja:</u> b.d. <u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase. <u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> b.d. <u>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</u> tytuły i streszczenia zostały zweryfikowane pod kątem włączenia do niniejszego przeglądu. Ze względu na rzadkość występowania danego schorzenia, w przeglądzie uwzględniono opisy przypadków, które sugerowały korzyści. Publikacje, które nie dostarczyły żadnych nowych informacji nie zostały uwzględnione. Powyższe postępowanie doprowadziło do identyfikacji 93 publikacji na podstawie ich oryginalności i trafności. Dodatkowe manuskrypty zidentyfikowano poprzez przeszukiwanie cytowanych publikacji lub kontakt osobisty. <u>Źródło finansowania:</u> autorzy nie zgłosili żadnych źródeł finansowania i konfliktów interesów. <u>Ocena w skali AMSTAR:</u> krytycznie niska jakość.</p>	<p>W wieloośrodkowym badaniu III fazy (MIRRA) porównano skuteczność podskórnego mepolizumabu w dawce 300 mg podawanego 4 razy w tygodniu z placebo w opornym lub nawracającym EGPA. Mepolizumab osiągnął istotnie większą liczbę tygodni remisji po 24. tygodniu ($p < 0,001$) i wyższy odsetek remisji w 36. i 48. tygodniu (oba $p < 0,001$) w porównaniu z placebo. Osiągnięto również mniej nawrotów ($p < 0,001$) i zmniejszono dawki prednizolonu ($p < 0,001$). Badanie obejmowało jednak głównie pacjentów uzależnionych od steroidów, z których znaczna część nie miała aktywnego zapalenia naczyń. Remisję uzyskano jedynie u 53% pacjentów w ramieniu mepolizumabu, a u niemal połowy doszło do nawrotu choroby w ciągu 52 tygodni badania.</p> <p>Choroba ta pozostaje trudnym do leczenia schorzeniem o zmiennym rokowaniu, chociaż zrozumienie czynników silnie przyczyniających się do złych wyników leczenia uległo poprawie. Pomimo nastąpienia ewolucji w dostępnych metodach leczenia, z obiecującymi metodami ukierunkowanymi na IL-5, nadal istnieje zależność od terapii glikokortykosteroidami (w celu indukcji remisji i kontroli nawrotów), a zatem istnieje znaczna potrzeba bardziej tolerowanych i skutecznych metod leczenia oszczędzających steroidy.</p>

<p>Bala 2020</p>	<p><u>Cel:</u> ocena korzyści i szkód związanych z terapią celowaną przeciw cytokinom u dorosłych z AAV.</p> <p><u>Populacja docelowa:</u> dorośli pacjenci (w wieku 18 lat lub starsi) z AAV.</p> <p><u>Interwencja:</u> ukierunkowana terapia antycytokinowa.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, the Cochrane Library, listy referencyjne artykułów, rejestry badań klinicznych, strony internetowe agencji regulacyjnych i dane przekazane przez producentów.</p> <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> do 16 sierpnia 2019 r.</p> <p><u>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</u> do przeglądu włączano RCT oraz kontrolowane badania kliniczne. Przeprowadzono przegląd systematyczny.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak bezpośrednich konfliktów interesów. Jeden z autorów otrzymał honoraria od firmy współpracującej z firmami farmaceutycznymi. Jeden z autorów otrzymał honoraria za artykuły o tematyce niezwiązanej z tematem recenzji od firmy wydawniczej, która współpracuje z kilkoma firmami farmaceutycznymi. Jeden z autorów uczestniczył w badaniu sponsorowanym przez firmę farmaceutyczną, które nie jest związane z zapaleniem naczyń, ale z chirurgią niekardiologiczną.</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR:</u> wysoka jakość.</p>	<p>W jednym badaniu z udziałem 136 uczestników z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA porównano mepolizumab z placebo w ciągu 52 tygodni obserwacji i zaobserwowano jeden zgon w grupie mepolizumabu (1/68, 1,5%) i żadnego w grupie placebo (0/68, 0%) (OR: 7,39, 95% CI 0,15-372,38; dowody o niskiej pewności). Dowody o niskiej pewności sugerują, że więcej uczestników w grupie mepolizumabu miało ≥ 24 tygodnie naliczonej remisji w ciągu 52 tygodni w porównaniu z placebo (27,9% w porównaniu z 2,9%; RR: 9,5, 95% CI 2,30-39,21), a trwała remisja w ciągu pierwszych 24 tygodni utrzymywała się do 52. tygodnia (19,1% mepolizumabu w porównaniu z 1,5% placebo; RR: 13,0, 95% CI 1,75-96,63; NNTB: 6, 95% CI 4-13). Mepolizumab prawdopodobnie zmniejsza ryzyko nawrotu (55,8% w porównaniu z 82,4%; RR 0,68, 95% CI 0,53-0,86; NNTB: 4, 95% CI 3-9; dowody o umiarkowanej pewności). Istniały dowody o niskiej pewności dotyczące podobnej częstości zdarzeń niepożądanych (AE): całkowitych AE (96,9% w porównaniu z 94,1%; RR: 1,03, 95% CI 0,96-1,11), poważnych AE (17,7% w porównaniu z 26,5%; RR: 0,67, 95% CI 0,35-1,28) i wycofania z powodu AE (2,9% w porównaniu z 1,5%; RR: 2,00, 95% CI 0,19-21,54). Zaostrzenia choroby nie były mierzone.</p> <p>Znaleziono dowody o umiarkowanej pewności, że u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA mepolizumab w porównaniu z placebo prawdopodobnie zmniejsza prawdopodobieństwo nawrotów choroby oraz dowody o niskiej pewności, że mepolizumab może zwiększać prawdopodobieństwo uzyskania co najmniej 24-tygodniowej remisji choroby. W obu grupach występowała podobna częstość wszystkich i poważnych zdarzeń niepożądanych, ale badanie było zbyt małe, aby wiarygodnie ocenić te wyniki. Mepolizumab może powodować niewielką lub żadną różnicę w śmiertelności. Zdarzeń śmierci było jednak bardzo niewiele.</p>
<p>Moiseev 2020</p>	<p><u>Cel:</u> dokument skoncentrowany na klinicznej i diagnostycznej wartości badania ANCA u pacjentów z podejrzeniem EGPA.</p> <p><u>Populacja docelowa:</u> pacjenci z podejrzeniem EGPA.</p> <p><u>Interwencja:</u> b.d.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, Scopus.</p> <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> od stycznia 1951 r. do stycznia 2020 r.</p> <p><u>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</u> dodatkowe publikacje zostały zidentyfikowane w referencjach dostępnych artykułów. Uwzględniono publikacje opublikowane w języku angielskim, francuskim i niemieckim. Powstały manuskrypt został rozesłany pocztą elektroniczną do ekspertów z czterech kontynentów, w tym reumatologów, pulmonologów, immunologów, nefrologów i specjalistów medycyny laboratoryjnej, wybranych na podstawie ich doświadczenia i wiedzy w zakresie klinicznych i laboratoryjnych aspektów chorób naczyń związanych z ANCA i testowania ANCA. Wszyscy współautorzy zatwierdzili ostateczną wersję dokumentu i głosowali na każde zalecenie przy użyciu 5-stopniowej skali Likerta. Definicja konsensusu obejmowała procentową zgodność co najmniej 80% i medianę > 4.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR:</u> krytycznie niska jakość.</p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu w EGPA ustalono w badaniu MIRRA, do którego zrekrutowano 136 pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie chorobą, otrzymujących stabilne doustne glikokortykoidy przez ≥ 4 tygodnie. Łącznie 78% w porównaniu z 32% pacjentów ($p < 0,001$) odniosło korzyści kliniczne (remisja w dowolnym momencie, zmniejszenie dawki glikokortykoidów o $\geq 50\%$ w tygodniach 48.-52. lub brak nawrotów EGPA) odpowiednio u pacjentów otrzymujących mepolizumab i placebo. Analizy wyników w zależności od statusu ANCA nie zostały przeprowadzone, ponieważ u 10% uczestników stwierdzono ANCA dodatnie na początku badania.</p> <p>Skuteczność i długoterminowe bezpieczeństwo mepolizumabu w EGPA związanym z MPO-ANCA pozostaje do ustalenia. W badaniu MIRRA, które wykazało wyraźne korzyści kliniczne z hamowania IL-5 w EGPA, większość pacjentów była ANCA ujemna na początku badania. Obecnie obecność lub brak MPO-ANCA nie powinny być uważane za przeszkodę w podawaniu odpowiednio rytuksymabu lub mepolizumabu, jeśli uzna się to za konieczne w kontekście klinicznym.</p>

<p>Pradhan 2019</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu u pacjentów z EGPA. <u>Populacja docelowa:</u> pacjenci z EGPA. <u>Interwencja:</u> mepolizumab. <u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Google Scholar, CENTRAL, Embase. <u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> od lipca 2005 r. do lipca 2018 r. <u>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</u> badania opublikowane w języku angielskim zostały włączone do przeglądu, jeśli ich celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu u pacjentów z EGPA. Wykluczono badania, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu w stanach chorobowych innych niż EGPA, takich jak astma, zespół hipereozynofilowy i eozynofilowe zapalenie przelyku. Ponadto wykluczono również opisy przypadków, serie przypadków, artykuły redakcyjne i korespondencję. <u>Źródło finansowania:</u> autorzy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów. <u>Ocena w skali AMSTAR:</u> krytycznie niska jakość.</p>	<p>Stwierdzono, że mepolizumab umożliwia znaczne zmniejszenie dawki kortykosteroidów kosztem utrzymania stabilności klinicznej. We wszystkich badaniach odnotowano znaczne zmniejszenie średniej dawki kortykosteroidów kilka tygodni po rozpoczęciu leczenia mepolizumabem. Stwierdzono również znacznie wyższy odsetek remisji i niższy odsetek nawrotów w przypadku leczenia mepolizumabem. Mepolizumab nie tylko kontroluje objawy astmy, ale ma również wpływ na ogólnoustrojowe objawy zapalenia naczyń, co sugeruje zmniejszenie BVAS we wszystkich trzech badaniach. Bezpieczeństwo stosowania mepolizumabu zostało dobrze ustalone na podstawie trzech badań, z wyjątkiem kilku drobnych działań niepożądanych. Poważne zdarzenia niepożądane również wystąpiły podczas badań, jednak zdarzenia te były prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem mepolizumabem. We wszystkich trzech badaniach schemat zaostrzeń, objawy kliniczne i dawka kortykosteroidów poprawiły się, gdy pacjenci byli leczeni mepolizumabem, ale pogorszyły się po jego odstawieniu.</p> <p>Przegląd wykazał, że mepolizumab jest skuteczny i bezpieczniejszy w stosowaniu u pacjentów z EGPA. Ma on wpływ na objawy astmy, a także na ogólnoustrojowe objawy zapalenia naczyń. Może poprawić wskaźnik remisji, zmniejszyć częstość nawrotów i pozwolić na ograniczenie stosowania glikokortykoidów, kosztem poważnych działań niepożądanych.</p>
<p>Faverio 2018</p>	<p><u>Cel:</u> ocena przesłanek i aktualnych dowodów dotyczących stosowania mepolizumabu w EGPA. <u>Populacja docelowa:</u> pacjenci z EGPA. <u>Interwencja:</u> mepolizumab. <u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane, ClinicalTrials.gov. <u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> do czerwca 2018 r. <u>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</u> przeszukano odpowiednią literaturę medyczną w języku angielskim. Do przeglądu oprócz badań randomizowanych włączono również badania obserwacyjne i interwencyjne. Wykluczono badania dotyczące dzieci oraz artykuły redakcyjne, narracyjne i streszczenia konferencyjne. <u>Źródło finansowania:</u> autorzy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów. <u>Ocena w skali AMSTAR:</u> krytycznie niska jakość.</p>	<p>Po kilku pozytywnych wstępnych obserwacjach dotyczących stosowania mepolizumabu w małych seriach przypadków pacjentów z EGPA z oporną lub nawracającą chorobą pomimo standardowego leczenia, w 2017 r. opublikowano randomizowane badanie kontrolowane. Mepolizumab w dawce 300 mg podawany we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie okazał się skuteczny w przedłużaniu okresu remisji choroby, umożliwiając ograniczenie stosowania sterydów. Pozytywne wyniki tego badania, które spełniły oba pierwszorzędowne punkty końcowe, doprowadziły do zatwierdzenia w USA mepolizumabu u dorosłych pacjentów z EGPA przez FDA w 2017 roku. W związku z tym mepolizumab można oficjalnie uznać za terapię uzupełniającą o działaniu oszczędzającym sterydy w przypadkach nawracającego lub opornego na leczenie EGPA. Nadal jednak należy określić najbardziej odpowiednią dawkę i czas trwania terapii. Przyszłe badania na większych populacjach międzynarodowych z dłuższą obserwacją są uzasadnione.</p>

b.d. – brak danych

4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.3.1. Informacje na podstawie innych źródeł

4.3.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dane z zakresu skuteczności praktycznej

Masumoto 2023

Cel: retrospektywne badanie oceniające długotrwałe leczenie MEPO w celu zmniejszania częstości nawrotów u pacjentów bardzo dobrze reagujących na leczenie EGPA.

Metodyka: w badaniu uwzględniono 71 pacjentów z EGPA leczonych w Japonii, od kwietnia 2018 r. do marca 2022 r. EGPA zostało zdiagnozowane zgodnie z kryteriami alergicznego ziarniniakowatego zapalenia naczyń i sklasyfikowane przy użyciu kryteriów ACR. Rozpoznanie uzależnione było od obecności co najmniej 4 z następujących cech: eozynofilia, astma, zapalenie płuc, polineuropatia, eozynofile pozanaczyniowe, nieprawidłowości zatok przynosowych.

MEPO podawano średnio przez $2,8 \pm 1,7$ roku u 43 pacjentów, u których nie udało się wywołać remisji za pomocą konwencjonalnego leczenia. Po wykluczeniu 18 pacjentów, którzy otrzymywali MEPO przez okres krótszy niż 3 lata, do grupy "super-responder" zaklasyfikowano 15 pacjentów (dzienna dawka kortykosteroidów lub innego leku immunosupresyjnego mogła zostać zmniejszona, przerwa między terapiami IVIG mogła zostać wydłużona), a 10 pacjentów do grupy "responder" (żadna z powyższych zmian nie była możliwa do osiągnięcia). Określono liczbę eozynofili, poziom IgG w surowicy, dzienne dawki kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych, wskaźnik aktywności zapalenia naczyń Birmingham (BVAS) oraz częstość nawrotów przed i po rozpoczęciu leczenia MEPO.

Wyniki: liczba eozynofili w krwi w momencie rozpoznania i najniższy poziom IgG w surowicy przed leczeniem MEPO były istotnie wyższe w grupie „super-responder” niż w grupie „responder” (odpowiednio: $10\ 580,4 \pm 6\ 370,4$ vs $6\ 935,3 \pm 7\ 549,5$, $p < 0,05$; $801,7 \pm 194,0$ vs $608,7 \pm 211,0$, $p < 0,05$). W grupie „super-responder” dawka prednizolonu podczas ostatniej wizyty w trakcie leczenia MEPO była niższa niż przed leczeniem ($p < 0,01$) i niższa niż podczas ostatniej wizyty w grupie „responder” ($p < 0,01$). W obu grupach liczba eozynofili w krwi obwodowej i BVAS były niższe po rozpoczęciu leczenia MEPO niż przed rozpoczęciem leczenia ($p < 0,01$). BVAS przed podaniem MEPO ($15,1 \pm 4,9$ vs $20,2 \pm 4,6$, $p < 0,05$) i podczas ostatniej wizyty ($5,2 \pm 5,3$ vs $13,0 \pm 5,0$, $p < 0,01$) były niższe w grupie „super-responder” niż w grupie „responder”. Wskaźniki nawrotów w każdym roku po rozpoczęciu stosowania MEPO były niższe w grupie „super-responder” niż w grupie „responder” ($p < 0,01$). W grupie „super-responder” wskaźniki nawrotów były niższe w ciągu 3 lat od rozpoczęcia stosowania MEPO ($p < 0,01$), a podczas ostatniej wizyty ($p < 0,01$) były istotnie niższe niż po 1 roku leczenia.

Wnioski autorów: leczenie MEPO osób z grupy „super-responder” trwale zmniejszyło częstość nawrotów.

Ramirez 2022

Cel: obserwacyjne badanie real-life oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MEPO w praktyce klinicznej w leczeniu EGPA.

Metodyka: w badaniu uwzględniono pacjentów sklasyfikowanych jako chorzy na EGPA zgodnie z kryteriami ACR, otrzymujących poza wskazaniem comiesięczną dawkę 300 mg MEPO ze względu na oporny na leczenie charakter choroby, mających co najmniej 3 wizyty kontrolne po rozpoczęciu leczenia.

Ze względu na ograniczenia regulacyjne dotyczące przepisywania MEPO, wszyscy pacjenci musieli być poddawani badaniu, a wskazania do kontynuowania leczenia ponownie oceniane co 4 tygodnie. Dane demograficzne pacjentów i ogólne cechy choroby zostały zebrane retrospektywnie. Ponadto odnotowano liczbę zaostrzeń choroby, zaostrzeń astmy i infekcji w okresie do 5 lat poprzedzających rozpoczęcie stosowania MEPO oraz w kolejnych miesiącach. Zastosowano skale BVAS i VDI do oceny aktywności choroby i narastania uszkodzeń odpowiednio na początku leczenia i podczas obserwacji. Oceniono również spełnienie kryteriów klasyfikacji MIRRA z 2017 r. oraz alternatywnych kryteriów diagnostycznych zaproponowanych przez francuską grupę badawczą ds. sierocych chorób płuc i Europejskie Towarzystwo Oddechowe (GERMOP/ERS). Czterech pacjentów uczestniczyło wcześniej w badaniu MIRRA i rozpoczęło leczenie MEPO 5-6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki zaślepionego produktu badanego. U tych pacjentów ramy czasowe odpowiadające procedurom interwencyjnym badania zostały odjęte od obliczeń obserwacji przed podaniem MEPO, a zdarzenia

występujące w tym okresie nie zostały uwzględnione. Przeprowadzono również analizę podzbioru z wyłączeniem tych pacjentów. Różnice w zmiennych ilościowych między różnymi punktami czasowymi oceniano za pomocą testu Manna-Whitneya. Ponadto obliczono częstość występowania objawów choroby i zdarzeń niepożądanych podczas leczenia MEPO i przed nim, a następnie porównano je za pomocą testu chi-kwadrat z dokładną poprawką Fishera.

Wyniki: częstość zaostrzeń astmy (7,64 przypadków na 100 osobo-miesiące (95% CI: 5,53; 10,29) vs 1,11 przypadków na 100 osobo-miesiące (95% CI: 0,22; 3,25, $p < 0,001$), BVAS (mediana = 2, IQR = 1-4 vs mediana = -2,5 od wartości początkowej, IQR = -1-4, $p < 0,0001$) i dawka kortykosteroidów (8,75 mg/dzień, IQR = 5-15 vs 2,5 mg/dzień, IQR = 0-5, $p = 0,0014$) zmniejszyły się podczas stosowania MEPO. Pięciu pacjentów mogło odstawić prednizon. Wskaźniki infekcji były wyższe podczas stosowania MEPO (18,15 infekcji na 100 osobo-miesiące (95% CI: 13,43; 23,99) vs 3,58 infekcji na 100 osobo-miesiące (95% CI: 2,12; 5,66, $p < 10^{-6}$), jednak nie zaobserwowano wzrostu liczby hospitalizacji, zaostrzeń astmy ani uszkodzeń.

Wnioski autorów: dane rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność MEPO w opornej na leczenie EGPA z aktywną astmą. Stosowanie MEPO umożliwia zmniejszenie konieczności podania steroidów i leków immunosupresyjnych oraz lepszą kontrolę astmy i prawdopodobnie innych objawów zależnych od eozynofilii. Wyższe wskaźniki infekcji są zgodne z wynikami innych badań i mogą wynikać ze względnego zawyżenia danych w związku ze zwiększoną częstotliwością wizyt, chociaż zdaniem autorów badania nie można wykluczyć efektu farmakologicznego. Biorąc pod uwagę występowanie mikronaczyniowych zdarzeń zapalnych sugeruje się prawdopodobną potrzebę terapii skojarzonej przynajmniej u podgrupy pacjentów z EGPA i wzmacnianie znaczenia zindywidualizowanego podejścia do leczenia w tej heterogenicznej chorobie.

Ueno 2022B

Cel: retrospektywne badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność terapii MEPO w leczeniu indukcyjnej remisji EGPA.

Metodyka: do badania włączono 20 pacjentów z ciężką postacią EGPA, którzy spełniali kryteria diagnostyczne dla EGPA wydane przez japońskie Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej oraz kryteria klasyfikacyjne wydane przez ACR. U powyższych pacjentów zastosowano terapię indukującą remisję za pomocą wysokich dawek kortykosteroidów ($\geq 0,8$ mg/kg). Ciężkie EGPA zostało zdefiniowane na podstawie obecności zagrażających życiu objawów lub dysfunkcji narządów, takich jak zmiany w płucach, kłębuszkowe zapalenie nerek, zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, mononeuropatia mnoga, zmiany w sercu, zmiany żołądkowo-jelitowe i niedokrwienie czterech kończyn. Do badania włączono 7 pacjentów, którzy rozpoczęli terapię dużymi dawkami kortykosteroidów i MEPO w 2018 r. lub później i byli leczeni przez ≥ 6 miesięcy oraz 13 pacjentów, którzy rozpoczęli terapię wysokimi dawkami kortykosteroidów i dożylnym cyklofosfamidem w latach od 2015 r. do 2021 r. i byli leczeni przez ≥ 6 miesięcy.

W badaniu oceniono bezpieczeństwo oraz skuteczność MEPO i dożylnego cyklofosfamidu jako terapii indukującej remisję w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu stosowania obu leków. Z badania wykluczono pacjentów leczonych rytuksymabem, ponieważ nie był on objęty leczeniem EGPA w ramach krajowego systemu ubezpieczeń zdrowotnych w Japonii. Pierwszorzędnym punktem końcowym był wskaźnik retencji (odsetek uczestników, którzy pozostali w badaniu od jego początku do końca) w 3 miesiącu po rozpoczęciu stosowania MEPO oraz wskaźnik ukończenia stosowania dożylnego cyklofosfamidu (ukończenie zdefiniowano jako otrzymanie wszystkich 6 dawek cyklofosfamidu podawanego w dawce od 10-15 mg/kg co 2 tygodnie). Drugorzędnymi punktami końcowymi były zdarzenia niepożądane oraz skuteczność terapii indukującej remisję w obu grupach.

Skuteczność oceniano za pomocą skali BVAS, VDI oraz liczby eozynofili i towarzyszących dawek kortykosteroidów w obu grupach. Ponadto porównano wielkość spadku BVAS, wielkość wzrostu wyników VDI w 3 i 6 miesiącu, wielkość spadku liczby eozynofili obwodowych oraz wielkość i tempo zmniejszania towarzyszących dawek kortykosteroidów między grupami.

Wyniki: oceniając pierwszorzędowe punkty końcowe, wskaźnik retencji MEPO wyniósł 100%, a wskaźnik ukończenia dożylnego cyklofosfamidu wyniósł 61,5%. Zdarzenia niepożądane wykryto u 2/7 pacjentów (28,6%) w grupie MEPO i 7/13 pacjentów (53,8%) w grupie dożylnego cyklofosfamidu. Liczba BVAS i eozynofili znacząco spadła w obu grupach w 1 miesiącu i po nim, ale nie odnotowano znaczącej różnicy w wielkości zmian między obiema grupami. Wyniki VDI nie zwiększyły się znacząco w żadnej z grup, a stopień zmian nie różnił się znacząco między obiema grupami. Chociaż dawki kortykosteroidów zmniejszyły się znacząco w 1 miesiącu i po nim w obu grupach, wskaźnik zmniejszenia dawek kortykosteroidów w 3 miesiącu i po nim był znacząco wyższy w grupie MEPO.

Wnioski autorów: badanie to wykazało, że stosowanie MEPO w terapii indukującej remisję w ciężkiej postaci EGPA pozwoliło na bezpieczną i skuteczną kontrolę aktywności choroby i zmniejszenie dawek kortykosteroidów.

Tsurikisawa 2021

Cel: retrospektywne badanie oceniające cechy kliniczne pacjentów z aktywną postacią EGPA skutecznie leczonych MEPO.

Metodyka: dokonano retrospektywnego przeglądu przebiegu klinicznego 59 pacjentów z EGPA leczonych w Japonii, od kwietnia 2018 r. do września 2020 r. EGPA diagnozowano zgodnie z kryteriami alergicznego ziarniniakowatego zapalenia naczyń i klasyfikowano przy użyciu kryteriów ACR. Rozpoznanie uzależnione było od obecności co najmniej 4 z następujących cech: eozynofilia, astma, nacieki płucne, polineuropatia, eozynofile pozanaczyniowe i nieprawidłowości zatok przynosowych. U 30 pacjentów z EGPA, u których zapalenie naczyń nie uległo remisji po leczeniu standardową terapią stosowano MEPO. Pacjentów tych podzielono na 2 grupy, a mianowicie 20 (66,7%), u których wystąpił „wyraźny efekt” (dzienna dawka kortykosteroidu lub leku immunosupresyjnego mogła zostać zmniejszona, przerwa między terapiami IVIG mogła zostać wydłużona) i 10 (33,3%), u których wystąpił „słaby efekt” (środki te nie zostały osiągnięte).

Określono liczbę eozynofiliów, poziomy IgG w surowicy, dzienne dawki kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych oraz odstępy czasu między terapiami IVIG w momencie rozpoznania oraz przed i po rozpoczęciu leczenia MEPO.

Wyniki: liczba eozynofiliów w momencie rozpoznania była istotnie wyższa w grupie z „wyraźnym efektem” niż w grupie ze „słabym efektem” ($p < 0,05$), jednak nie przed rozpoczęciem leczenia MEPO lub podczas ostatniej wizyty. BVAS przed rozpoczęciem leczenia MEPO ($p < 0,05$) i podczas ostatniej wizyty ($p < 0,01$) oraz częstość nawrotów przed rozpoczęciem leczenia ($p < 0,05$) były istotnie wyższe, a poziom IgG w surowicy przed leczeniem MEPO był istotnie niższy w grupie „słabego efektu” niż w grupie „wyraźnego efektu”. Grupa ze „słabym efektem” otrzymywała wyższe dawki kortykosteroidów, nawet jeśli dawka kortykosteroidów mogła zostać zmniejszona na pewien czas po rozpoczęciu leczenia MEPO.

Wnioski autorów: wysoka liczba eozynofiliów we krwi obwodowej w momencie rozpoznania EGPA sugerowała pozytywną odpowiedź kliniczną na MEPO. U pacjentów, którzy otrzymali MEPO, miał on pewien wpływ i był skuteczny nie tylko w przypadku astmy lub zapalenia zatok, ale także w przypadku ogólnoustrojowych objawów zapalenia naczyń. W grupie ze „słabym efektem” liczba nawrotów była wysoka, a u wielu z tych pacjentów zajęcie przewodu pokarmowego, które jest czynnikiem przyczyniającym się do FFS (ang. Five Factor Score), pozostało po konwencjonalnym leczeniu. W grupie z „wyraźnym efektem” wiele objawów zapalenia naczyń uległo poprawie po rozpoczęciu leczenia MEPO, a częstość nawrotów była niska, nawet po zmniejszeniu dawki podtrzymującej prednizolonu. W grupie ze „słabym efektem”, nawet jeśli objawy zapalenia naczyń uległy poprawie i pacjenci mogli zmniejszyć dzienną dawkę prednizolonu na pewien czas, musieli ją potem zwiększyć z powodu nawrotu w okresie obserwacji. W porównaniu z pacjentami z „wyraźnym efektem” na MEPO, pacjenci ze „słabym efektem” mieli wyższy BVAS przed i po rozpoczęciu stosowania MEPO oraz wyższą częstość nawrotów. Wykazano, że w grupie z „wyraźnym efektem”, przerwa w podawaniu IVIG została wydłużona przez leczenie MEPO w porównaniu z okresem przed leczeniem. Większość pacjentów z częstymi nawrotami wymagała powtórnego podania IVIG, a także miała zajęcie serca. Uznano, że remisja wywołana leczeniem MEPO może ustabilizować zapalenie naczyń, a tym samym wydłużyć okres podawania IVIG.

Ueno 2021

Cel: retrospektywne badanie kohortowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MEPO w skojarzeniu z kortykosteroidami u chorych na EGPA.

Metodyka: w omawianym badaniu MEPO (300 mg) podawano 16 pacjentom z nawracającą lub oporną na leczenie EGPA, którzy otrzymywali standardowe leczenie, głównie kortykosteroidami. W Japonii stosowanie MEPO było dozwolone, gdy efekt terapii kortykosteroidami jest niewystarczający. Wszyscy pacjenci wykorzystani w tym badaniu spełniali to kryterium. U wszystkich pacjentów rozpoznano EGPA zgodnie z kryteriami diagnostycznymi dla EGPA, zaproponowanymi przez japońskie Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej oraz spełniali kryteria klasyfikacyjne ACR. Pacjenci w remisji i pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA zostali zdefiniowani zgodnie z kryteriami badania MIRRA. Pacjenci obserwowani byli przez 12 miesięcy po wprowadzeniu MEPO od maja 2018 r. do sierpnia 2020 r. Dodatkowo retrospektywnie zebrano dane od tych samych pacjentów za okres 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii MEPO. Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące zgodnie ze standardem opieki. Standard opieki w tym badaniu został zdefiniowany jako leczenie kortykosteroidami, dożylnym cyklofosfamidem, dożylną immunoglobuliną, azatiopryną, metotreksatem lub cyklosporyną/takrolimusem.

MEPO w dawce 300 mg miesięcznie podawano 16 pacjentom z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa MEPO w ciągu 1 roku. Pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik remisji. Drugorzędowymi punktami końcowymi były BVAS (ogólnie i dla każdej pozycji), wskaźnik uszkodzenia zapalenia naczyń (VDI) (ogólnie i dla każdej pozycji), liczba eozynofiliów, dzienne

i skumulowane dawki kortykosteroidów, obecność lub brak zmian/dodania leków immunosupresyjnych, wskaźnik retencji MEPO i częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo, redukcja BVAS, zmiana VDI, redukcja liczby eozynofiliów obwodowych i skumulowane dawki kortykosteroidów zostały porównane pomiędzy okresem 1 roku przed rozpoczęciem terapii MEPO (Pre-MPZ: miesiąc -12 do miesiąca 0) i okresem 1 roku po rozpoczęciu MEPO (Post-MPZ: miesiąc 0 do miesiąca 12). Aby wyrazić wyniki 2 grup synchronicznie, pierwotne ramy czasowe Pre-MPZ (- 12 (linia bazowa), - 11, - 9 i - 6 miesięcy) są reprezentowane odpowiednio jako 0 (linia bazowa), 1, 3 i 6 miesięcy.

Wyniki: wskaźnik 12-miesięcznej remisji po rozpoczęciu MEPO wynosił 75%. Nie zaobserwowano zmian w BVAS, liczbie eozynofiliów ani dawce kortykosteroidów w czasie w grupie Pre-MPZ, podczas gdy wszystkie te parametry uległy znacznemu zmniejszeniu w czasie w grupie Post-MPZ. Liczba pacjentów stosujących jednocześnie leki immunosupresyjne również zmniejszyła się w czasie w grupie Post-MPZ. VDI nie wzrosło w żadnej z grup. Wskaźnik retencji MEPO wyniósł 100% i tylko u 3 pacjentów (18,8%) wystąpiły infekcje. Zmiany w BVAS, liczbie eozynofiliów i skumulowanej dawce kortykosteroidów były znacząco niższe w grupie Post-MPZ niż w grupie Pre-MPZ. Nie było istotnej różnicy w zmianach VDI między grupami.

Wnioski autorów: badanie to wykazało, że MEPO jest skuteczny i bezpieczny w przypadku EGPA. Ponadto MEPO zmniejsza aktywność choroby, zwiększa wskaźnik remisji i ma działanie redukujące zapotrzebowanie na kortykosteroidy.

Bettiol 2021

Cel: retrospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe badanie oceniające stosowanie MEPO w leczeniu EGPA.

Metodyka: badanie przeprowadzono na kohorcie pacjentów z EGPA leczonych MEPO w okresie od maja 2015 r. do lutego 2020 r. w 38 ośrodkach referencyjnych EGPA w 8 krajach europejskich (Włochy, Francja, Niemcy, Wielka Brytania, Rosja, Hiszpania, Szwajcaria i Szwecja).

Kohorta obejmowała dorosłych pacjentów, którzy spełniali kryteria klasyfikacji ACR dla EGPA lub kryteria zaproponowane w badaniu MIRRA. Pacjenci otrzymywali MEPO w dawce 100 mg co 4 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie, zgodnie z lokalną praktyką. Wykluczono pacjentów, u których okres obserwacji po podaniu pierwszej dawki MEPO wynosił < 3 miesiące lub pacjentów włączonych do badań klinicznych.

Odpowiedź na leczenie oceniano od 3 do 24 miesięcy po rozpoczęciu leczenia MEPO. Całkowitą odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako brak aktywności choroby (BVAS=0) i dawkę prednizolonu lub prednizonu (lub równoważną) ≤ 4 mg/dobę. Wyniki dotyczące układu oddechowego obejmowały astmę oraz zaostrzenia uszu, nosa i gardła.

Dodatkowo oceniane wyniki obejmowały zmiany w objawach narządowych (oceniane oddzielnie od pozycji BVAS), działanie oszczędzające glukokortykoidy i modyfikujące chorobę leki przeciwreumatyczne (DMARD), zmiany w odsetku pacjentów z ANCA i zmniejszenie liczby eozynofili. Podczas obserwacji rejestrowano zmiany w miesięcznej dawce MEPO lub przerwanie leczenia. Rejestrowano również wszystkie zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia, a ich rodzaj oceniano zgodnie z kryteriami WHO. Wszystkie wyniki badania zostały przeanalizowane w całej kohorcie i porównane między pacjentami otrzymującymi stabilne leczenie MEPO w dawce 100 mg co 4 tygodnie, a pacjentami leczonymi dawką 300 mg co 4 tygodnie.

Wyniki: do badania włączono 203 pacjentów, z których 191 otrzymywało stabilną dawkę MEPO (158 otrzymywało 100 mg co 4 tygodnie, a 33 otrzymywało 300 mg co 4 tygodnie). U 25 pacjentów (12,3%) uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach. Wskaźniki całkowitej odpowiedzi wzrosły do 30,4% i 35,7% odpowiednio po 12 miesiącach i 24 miesiącach. MEPO doprowadził do znacznego zmniejszenia wyniku BVAS, dawki prednizonu i liczby eozynofiliów od 3 do 24 miesięcy. 82 pacjentów (40,4%) doświadczyło zaostrzeń astmy, a 31 pacjentów (15,3%) doświadczyło zaostrzeń laryngologicznych. 44 pacjentów (21,7%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych, z których większość nie była poważna (38 z 44).

Wnioski autorów: MEPO w dawce 300 mg co 4 tygodnie jest skuteczny w leczeniu EGPA.

Canzian 2021

Cel: retrospektywne badanie dotyczące zastosowania leków biologicznych w leczeniu nawracającej i/lub odpornej EGPA.

Metodyka: uwzględniono pacjentów z EGPA, którzy otrzymali leczenie biologiczne z powodu odpornej na leczenie i/lub nawracającej choroby, w tym zaostrzenia zapalenia naczyń, astmy eozynofilowej i/lub objawów ze strony ucha, nosa i gardła. Do badania włączono pacjentów leczonych RTX (rytuksymab), OMA (omalizumab) i/lub MEPO (mepolizumab) i spełniających kryteria ACR z 1990 r. dotyczące klasyfikacji EGPA i/lub kryteria z badania MIRRA.

Dane kliniczne i biologiczne zostały zebrane retrospektywnie w momencie rozpoznania EGPA, przed leczeniem i w momencie rozpoczęcia leczenia biologicznego oraz podczas obserwacji, przy użyciu standardowego formularza opisu przypadku. Oceny kliniczne i biologiczne obejmowały ocenę objawów klinicznych i określenie liczby eozynofiliów, poziomu białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, poziomu kreatyniny w surowicy, miana i swoistości ANCA, analizę moczu w celu wykrycia krwiomoczu i białkomoczu oraz charakterystykę leczenia. Do oceny stopnia aktywności choroby wykorzystano BVAS, a do oceny uszkodzeń wykorzystano VDI.

Wyniki: spośród 147 pacjentów z EGPA włączonych do badania, 63 otrzymało RTX, 51 otrzymało MEPO, a 33 otrzymało OMA. W momencie włączenia do badania mediana BVAS wynosiła 8,5 (zakres międzykwartyłowy [IQR] 5-13) w grupie RTX, podczas gdy mediana BVAS w grupie OMA wynosiła 2 (IQR 1-4,5), a mediana BVAS w grupie MEPO wynosiła 2 (IQR 1-5). U pacjentów otrzymujących RTX mediana BVAS zmniejszyła się zarówno po 6 miesiącach (mediana 1, IQR 0-4,5), jak i po 12 miesiącach (mediana 0, IQR 0-2), a częstość remisji, częściowej odpowiedzi, niepowodzenia leczenia i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 49%, 24%, 24% i 3%. W leczeniu astmy zależnej od glukokortykoidów (GC) pacjenci otrzymujący MEPO mieli znacznie lepszy efekt oszczędzający GC i ogólną odpowiedź niż pacjenci otrzymujący OMA. Częstość remisji, częściowej odpowiedzi, niepowodzenia leczenia i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 15%, 33%, 48% i 4% w grupie OMA i odpowiednio 82%, 0%, 14% i 4% w grupie pacjentów otrzymujących MEPO w dawce 300 mg.

Wnioski autorów: wyniki sugerują, że RTX może być skuteczny w leczeniu nawrotów zapalenia naczyń EGPA. MEPO jest wysoce skuteczny z dobrym profilem bezpieczeństwa u pacjentów z astmą zależną od GC.

4.3.1.2. **Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Nucala):

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zaostrzenia astmy

Mepolizumabu nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy.

Podczas leczenia mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą lub zaostrzenia astmy. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Nucala nasiliły się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy zasięgnąć porady lekarskiej.

Kortykosteroidy

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia mepolizumabem. Jeśli to konieczne, dawki kortykosteroidów należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza.

Nadwrażliwość i reakcje związane z podawaniem

Po zastosowaniu mepolizumabu występowały ostre i opóźnione, ogólnoustrojowe reakcje, w tym reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, 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 po długim czasie leczenia. W przypadku reakcji nadwrażliwości należy rozpocząć odpowiednie leczenie wskazane klinicznie.

Zarażenia pasożytnicze

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 przeciw pasożytnicze. Jeśli pacjenci zarażą się pasożytami jelitowymi w czasie leczenia mepolizumabem i nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym.

EGPA zagrażająca czynności narządów lub życiu

Produkt leczniczy Nucala nie był badany u pacjentów z objawami EGPA zagrażającymi czynności narządów lub życiu.

HES zagrażający życiu

Produkt leczniczy Nucala nie był badany u pacjentów z zagrażającymi życiu objawami HES.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Zarówno enzymy cytochromu P450, pompy błonowe (efflux pump), jak i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w usuwaniu mepolizumabu. Wykazano, że zwiększone stężenia prozapalnych cytokin (na przykład IL-6), za pośrednictwem interakcji z ich pokrewnymi receptorami na hepatocytach, hamują powstawanie enzymów CYP450 i nośników leków, jednak zwiększenie stężenia układowych markerów prozapalnych w ciężkiej opornej na leczenie astmie eozynofilowej jest minimalne i nie ma dowodów, na ekspresję receptora alfa IL-5 na hepatocytach. Dlatego prawdopodobieństwo interakcji z mepolizumabem jest małe.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania mepolizumabu u kobiet w okresie ciąży. Mepolizumab przenika przez barierę łożyskową u małp. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję. Potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu ludzkiego nie jest znane.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Nucala w okresie ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Nucala u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania mepolizumabu do mleka ludzkiego. Jednakże mepolizumab był wydzielany do mleka małp cynomolgus w stężeniach mniejszych niż 0,5% stężeń wykrytych w osoczu.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Nucala, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu leczenia przeciw-IL-5 na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Nucala nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sacharoza, sodu wodorofosforan siedmiowodny, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbát 80, disodu edetynian, woda do wstrzykiwań).

Przedawkowanie

W badaniach klinicznych, u pacjentów z chorobą eozynofilową, po podawaniu dożylnym pojedynczych dawek do 1500 mg, nie wykazano dowodów toksyczności zależnej od dawki.

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania mepolizumabu. W razie przedawkowania, jeśli to konieczne, należy zastosować leczenie wspomagające z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta.

Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zgodne z zaleceniami krajowego centrum zatruc, jeżeli są dostępne.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

EGPA

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z EGPA najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (32%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (15%) i ból pleców (13%). Uogólnione reakcje alergiczne/nadwrażliwości zgłoszono u 4% pacjentów z EGPA.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z badań kontrolowanych placebo dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej u pacjentów otrzymujących mepolizumab podskórnie (sc.) w dawce 100 mg (n=263), z trwającego 52 tygodnie, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślełą próbą z udziałem pacjentów z CRSwNP, otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg sc. (n=206), i pacjentów z EGPA, otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg sc. (n=68), w trwającym 32 tygodnie kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą z udziałem pacjentów z HES, otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg sc. (n=54) oraz ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z niezaślepionych, przedłużonych badań klinicznych u pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową (n=998), leczonych przez okres, którego mediana wynosiła 2,8 roku (zakres od 4 tygodni do 4,5 roku). Profil bezpieczeństwa mepolizumabu u pacjentów z HES (n=102),

włączonych do 20-tygodniowego otwartego rozszerzenia badania, był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów w badaniu głównym kontrolowanym placebo.

Częstości występowania działań niepożądanych są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 51. Działania niepożądane zidentyfikowane w przypadku produktu leczniczego Nucala [ChPL Nucala]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dolnych dróg oddechowych	Często
	Zakażenie dróg moczowych	Często
	Zapalenie gardła	Często
	Półpasiec**	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (alergiczne ogólnoustrojowe)*	Często
	Anafilaksja**	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w nadbrzuszu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Ból stawów**	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z podawaniem leków (niealergiczne ogólnoustrojowe)***	Często
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Gorączka	Często

* W badaniach dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej reakcje układowe, w tym nadwrażliwość, były zgłaszane z całościową częstością porównywalną do placebo. Przykłady zgłoszonych objawów towarzyszących oraz określenie czasu do ich wystąpienia.

** Pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu.

*** Najczęstszymi objawami (związanymi z wystąpieniem) niealergicznymi układowych reakcji związanych z podawaniem leków, zgłaszanymi u pacjentów, biorących udział w badaniach dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej, były: wysypka, zaczerwienienie skóry i ból mięśni. Objawy te były zgłaszane rzadko i u $< 1\%$ pacjentów otrzymujących podskórnie mepolizumab w dawce 100 mg.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości w EGPA

W 52-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje ogólnoustrojowe (alergiczne i niealergiczne), wynosił 6% w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg i 1% w grupie placebo. Uogólnione reakcje alergiczne/nadwrażliwości zgłoszono u 4% pacjentów w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg i 1% w grupie placebo. Ogólnoustrojowe reakcje niealergiczne (obrzęk naczynioruchowy) zgłosił 1 pacjent (1%) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg, nie było zgłoszeń w grupie placebo.

Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, EGPA

W badaniu kontrolowanym placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, obrzęk) występowały z częstością 15% u pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg w porównaniu do 13% u pacjentów otrzymujących placebo.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Nucala przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

W obowiązującym planie zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) umieszczonym na stronie EMA odnaleziono wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. W powyższym dokumencie jako ważne zidentyfikowane ryzyko związane z mepolizumabem wskazano reakcje ogólnoustrojowe, w tym anafilaksje. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się: zmiany w odpowiedzi immunologicznej (nowotwory złośliwe) oraz zmiany w bezpieczeństwie sercowo-naczyniowym. Ponadto w dokumencie wskazano także na brakujące informacje dotyczące ograniczonych danych na temat pacjentek w ciąży i karmiących piersią, bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu u dzieci z EGPA oraz u pacjentów z EGPA zagrażającym narządom lub życiu.

Na stronie URPL oraz FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla leku Nucala (mepolizumab).

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase¹⁹, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Nucala od czasu wprowadzenia leku na rynek to 23 452.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym nieskuteczność leku – 1 567, zmęczenie – 1 120, złe samopoczucie – 812); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (w tym problem pominięcia dawki produktu – 4 106, przypadkowe narażenie na działanie produktu – 956, narażenie poprzez kontakt ze skórą – 942); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (w tym astma – 2 212, duszność – 2 157, kaszel – 1 275).

ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących mepolizumab odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

Tabela 52. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 284
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 963
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 850
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 551
Zaburzenia układu nerwowego	1 357
Badania diagnostyczne	1 315
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 215
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 189
Zaburzenia psychiczne	910
Zaburzenia żołądka i jelit	882
Zaburzenia układu immunologicznego	631
Procedury medyczne i chirurgiczne	608
Uwarunkowania społeczne	557
Zaburzenia naczyniowe	544
Zaburzenia serca	469
Zaburzenia w obrębie oka	408
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	372
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	367
Kwestie związane z produktem	265
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	226
Zaburzenia ucha i błędnika	197
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	187
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	169
Zaburzenia endokrynologiczne	122
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	93

¹⁹ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 09.10.2024 r.]

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	73
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	21

Z danych na dzień 10.10.2024²⁰ r. wśród chorych stosujących mepolizumab (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 3 284; zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – 2 963 oraz zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi – 1 850.

4.4. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Nucala (mepolizumab, MEPO), w postaci roztworu do wstrzykiwań, w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA).

W wytycznych ACR 2021 podkreślono, że mepolizumab jest zalecany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu nieciężkiej, nawracającej choroby u pacjentów otrzymujących metotreksat, azatioprynę lub mykofenolan mofetylu, zamiast zmiany na alternatywny środek z tej grupy. Dodatkowo, w przypadku pacjentów z nieciężkim, nawracającym EGPA, którzy otrzymują monoterapię glikokortykosteroidami w niskich dawkach, wskazuje się, że rozpoczęcie leczenia mepolizumabem byłoby lepsze niż dodanie metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu. W wytycznych EULAR 2024 w celu indukcji remisji u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA bez aktywnej choroby zagrażającej narządom lub życiu (definicja nieciężkiej choroby zgodnie z wytycznymi ACR 2021) również zaleca się stosowanie mepolizumabu.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT MIRRA mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MEPO + SoC w porównaniu z PLC + SoC, u pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postacią EGPA wraz z uzupełnieniem o dane pochodzące z analiz post hoc (2 publikacje: Steinfeld 2019 oraz Terrier 2023).

Ponadto do analizy Wnioskodawcy włączono 7 badań skuteczności praktycznej tj. Masumoto 2023, Ramirez 2022, Ueno 2022B, Tsurikisawa 2021, Ueno 2021, Bettiol 2021, Canzian 2021 oraz 6 przeglądów systematycznych tj. Kouverianos 2023, White 2023, Bala 2020, Moiseev 2020, Pradhan 2019, Faverio 2018.

Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu \leq 4 mg/dobę

W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów osiągających określoną łączną liczbę tygodni remisji w czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w przedziałach czasu remisji wynoszących: 24-<36 tyg. [OR=24,59 (95% CI: 1,41; 428,72), p=0,028], [RD=0,15 (95% CI: 0,06; 0,23), p=0,001]; \geq 36 tyg. [OR=5,03 (95% CI: 1,05; 24,24), p=0,044], [RD=0,10 (95% CI: 0,01; 0,19), p=0,025] oraz łącznie \geq 24 tyg. [OR=12,80 (95% CI: 2,85; 57,53), p=0,001], [RD=0,25 (95% CI: 0,14; 0,36), p<0,001]. Biorąc pod uwagę remisję trwającą 0-12 tyg. i 12-24 tyg. różnica między grupami jest nieistotna statystycznie.

Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu \leq 7,5 mg/dobę

W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów osiągających określoną łączną liczbę tygodni remisji w czasie 52-tygodniowego okresu badania odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w przedziałach czasu remisji wynoszących: \geq 36 tyg. [OR=4,94 (95% CI: 1,85; 13,17), p=0,001], [RD=0,24 (95% CI: 0,11; 0,37), p<0,001]; \geq 24 tyg. [OR=3,54 (95% CI: 1,64; 7,66), p=0,001], [RD=0,26 (95% CI: 0,11; 0,42), p=0,001]; 12-24 tyg. [RD=0,10 (95% CI: 0,03; 0,18), p=0,008]. Biorąc pod uwagę remisję trwającą 0-12 tyg. i 24-<36 tyg. różnica między grupami jest nieistotna statystycznie.

Odsetek uczestników z remisją w 36. i 48. tygodniu

Ze względu na dwie definicje remisji przedstawione w badaniu MIRRA wyniki przedstawiono dla każdej z nich osobno. W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali remisję (dot. obu definicji) zarówno w 36. tygodniu, jak i w 48. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC. Wyniki dla remisji definiowanej jako BVAS=0 i dawki prednizolonu/prednizonu \leq 4 mg/dobę: [OR=15,78 (95% CI: 3,54; 70,43), p<0,001]; [RD=0,29 (95% CI: 0,08; 0,41), p<0,001] oraz dla remisji definiowanej jako BVAS=0 i dawki prednizolonu/prednizonu \leq 7,5 mg/dobę: [OR=6,10 (95% CI: 2,43; 15,30), p<0,001]; [RD=0,31 (95% CI: 0,17; 0,45), p<0,001].

²⁰ Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for NUCALA (up to 22/09/2024) <https://www.adrreports.eu/en/search.html#> [dostęp: 10.10.2024 r.]

Odsetek uczestników z remisją w ciągu pierwszych 24. tygodni i utrzymaną remisją do 52. tygodnia

Ze względu na dwie definicje remisji przedstawione w badaniu MIRRA wyniki przedstawiono dla każdej z nich osobno. W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali remisję (dot. obu definicji) w ciągu pierwszych 24. tygodni i utrzymywali remisję do 52. tygodnia, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC. Wyniki dla remisji definiowanej jako BVAS=0 i dawki prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę: [OR=15,84 (95% CI: 2,01; 124,88), p=0,009]; [RD=0,18 (95% CI: 0,08; 0,27), p<0,001] oraz dla remisji definiowanej jako BVAS=0 i dawki prednizolonu/prednizonu $\leq 7,5$ mg/dobę: [OR=10,15 (95% CI: 2,23; 46,16), p=0,003]; [RD=0,21 (95% CI: 0,10; 0,31), p<0,001].

Czas do pierwszego nawrotu EGPA

W badaniu MIRRA uczestnikami z pierwszym nawrotem EGPA byli ci chorzy, którzy mieli nawrót przed zakończeniem planowanego okresu badania (52 tyg.) lub przedwcześnie wycofali się z badania. W zakresie odsetka pacjentów, którzy doświadczyli pierwszego nawrotu EGPA w ciągu 52. tygodni badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC (większa liczba nawrotów) [OR=0,27 (95% CI: 0,12; 0,60), p=0,001]; [RD=-0,26 (95% CI: -0,41; -0,12), p<0,001].

Liczba uczestników w każdej kategorii średniej dziennej dawki prednizolonu / prednizonu od 48. do 52. tygodnia

W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów przyjmujących określone średnie dzienne dawki prednizolonu/prednizonu od 48. do 52. tygodnia, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w odniesieniu do dawek: 0 [OR=7,07 (95% CI: 1,52; 32,94), p=0,013], [RD=0,15 (95% CI: 0,05; 0,25), p=0,004]; > 0-4 mg [OR=7,80 (95% CI: 2,18; 27,96), p=0,002], [RD=0,22 (95% CI: 0,10; 0,34), p<0,001]; > 7,5 mg [OR=0,36 (95% CI: 0,18; 0,72), p=0,004], [RD=-0,25 (95% CI: 0,41; 0,09), p=0,003]. Biorąc pod uwagę dawkę > 4 - 7,5 mg różnica między grupami jest nieistotna statystycznie.

Częstość wszystkich i poważnych nawrotów EGPA w okresie badania

W badaniu MIRRA częstość nawrotów EGPA została określona za pomocą rocznego wskaźnika nawrotów (tj. szacowanego wskaźnika, zdefiniowanego jako liczba nawrotów rocznie, na podstawie ujemnego modelu dwumianowego). W badaniu dokonano podziału na wszystkie nawroty EGPA oraz poważne nawroty EGPA definiowane jako zdarzenia zagrażające narządom lub życiu lub BVAS ≥ 6 lub nawrót astmy lub objawy pochodzące z zatok wymagające hospitalizacji. W zakresie częstości występowania wszystkich nawrotów EGPA odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC (mniejsza liczba nawrotów) [RR=0,50 (95% CI: 0,36; 0,70), p<0,001].

Czas do pierwszego poważnego nawrotu EGPA

W badaniu MIRRA uczestnikami z pierwszym poważnym nawrotem EGPA (zdefiniowanym jako zdarzenie zagrażające narządom lub życiu lub BVAS ≥ 6 lub nawrót astmy lub objawów pochodzących z zatok wymagający hospitalizacji) byli ci chorzy, którzy mieli poważny nawrót przed zakończeniem planowanego okresu badania (52 tyg.). W zakresie odsetka pacjentów, którzy doświadczyli pierwszego poważnego nawrotu EGPA w ciągu 52. tygodni badania, był niższy w grupie otrzymującej MEPO + SoC, pomimo iż nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do PLC + SoC [OR=0,52 (95% CI: 0,24; 1,11), p=0,0902]; [RD=-0,13 (95% CI: -0,28; 0,02), p=0,085].

Jakość życia

W badaniu MIRRA jakość życia analizowano pod względem średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku w Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22). W zakresie średniej zmiany wyniku SNOT-22 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC w odniesieniu do PLC + SoC w przypadku efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD) biorąc pod uwagę wszystkie tygodnie badania.

Bezpieczeństwo

W przypadku większości analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami, tj. dodanie MEPO do standardowego postępowania nie przyczynia się do pogorszenia profilu bezpieczeństwa.

Ograniczenia

W ramach AKL Wnioskodawcy nie odnaleziono badań ściśle obejmujących wnioskowaną populację. Wnioskodawca podkreśla jednak, że pomimo zaistniałych różnic w ramach AKL podjęto próbę oszacowania wyników, starając się w jak najlepszy sposób odzwierciedlić kryteria proponowanego programu lekowego.

W badaniu MIRRA stanowiącym główne badanie AKL Wnioskodawcy jednym z kryteriów wykluczających pacjentów z badania jest stwierdzenie choroby EGPA zagrażającej narządom lub życiu. Z uwagi na definicję wnioskowanej populacji pacjentów określoną w ramach UPL należy wskazać, iż nie jest ona spójna z populacją pacjentów uwzględnioną w AKL Wnioskodawcy.

Mając na uwadze komentarz analityczny dot. wyboru komparatora, przedstawiony w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne” niniejsza analiza kliniczna może nie dostarczać odpowiednich dowodów naukowych dla wnioskowanej populacji pacjentów, ponieważ istnieją przesłanki, iż w szczególnych przypadkach do PL włączani będą pacjenci z ciężkim EGPA. Tym samym cyklofosfamid i rytuksymab mogą stanowić komparator dla mepolizumabu w szczególnych przypadkach klinicznych.

W ramach wyników badania MIRRA nie opublikowano wyników dla następujących punktów końcowych: zmiany od wartości początkowej dla parametru FeNO, biomarkerów stanu zapalnego: CRP i OB, wartości indeksu WPAI, zmiany od wartości początkowej wyniku dla kwestionariusza SF-36 oraz wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej.

W ramach AKL Wnioskodawca przedstawił analizę wyłącznie wybranych wyników dotyczących bezpieczeństwa tj. poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych z badania MIRRA. Nie przedstawiono wyników związanych ze śmiertelnością. Ponadto w ramach AKL Wnioskodawcy nie wykazano zmniejszenia ilości działań niepożądanych związanych z GKS.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Nucala finansowaniem w ramach programu lekowego we wskazaniu dotyczącym pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń.

Technika analityczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów i konsekwencji (ang. cost-consequence analysis, CCA). Wybór techniki Wnioskodawca argumentuje wpływającą na niepewność modelu zmiennością schematów leczenia EGPA oraz trudnością w wiarygodnym oszacowaniu kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Porównywane interwencje

W ramach przeprowadzonej CCA Wnioskodawca dokonał zestawienia kosztów mepolizumabu stosowanego jako terapii dodanej do standardowej opieki ze standardową opieką. Komparator został zdefiniowany jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Wnioskodawca ograniczył się do przeprowadzania modelu w rocznym horyzoncie czasowym.

Model

Analiza opiera się o model ekonomiczny, wykonany w programie Microsoft Office Excel. Model umożliwia przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wyjściową charakterystykę demograficzną Wnioskodawca otrzymał z danych GUS, badań OLA i OLAF oraz z badania Wechsler 2017. Ponadto dawka podstawowa dla cyklosporyny pochodzi z publikacji Vultaggio 2020, a dla chlorochiny oraz mepolizumabu z ChPL odpowiednio Arechin oraz Nucala.

Na podstawie danych z badania Wechsler 2017 został wyznaczony roczny wskaźnik nawrotów w ramieniu SoC. Roczny wskaźnik nawrotów dla ramienia mepolizumab + SoC obliczono

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono zużycie wyłącznie bezpośrednich kategorii kosztów:

- koszty leków;
- koszty pełnionych świadczeń;
- koszty leczenia nawrotów.

Koszty leków uwzględniały koszt preparatu Nucala, sumę kosztów preparatów SoC, medianę dziennej dawki prednizonu, dzienną dawkę podstawową oraz odsetek pacjentów stosujących poszczególne technologie medyczne.

Koszty pełnionych świadczeń zawierały koszty wizyty u specjalisty, prowadzenia świadczeń w zakresie leczenia chorób naczyń, gruźlicy i chorób płuc, otolaryngologii, reumatologii dla dzieci, gruźlicy i chorób płuc dla dzieci, otolaryngologii dziecięcej; koszt kwalifikacji do programu lekowego oraz monitorowania leczenia prowadzonego w ramach PL.

Koszty leczenia nawrotów uwzględniały odsetek pacjentów z nawrotami oraz koszt wizyty u odpowiedniego specjalisty w razie wystąpienia nawrotu.

Dyskontowanie

Ze względu na zastosowanie horyzontu rocznego Wnioskodawca nie dyskontował efektów ani kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 53. Wyniki analizy konsekwencji kosztów

Kategoria wyników	[REDAKTED]		[REDAKTED]	
	MEPO + SoC	SoC	MEPO + SoC	SoC
Koszty [PLN]				
Koszt roczny	[REDAKTED]	906,05	[REDAKTED]	1 169,41
Różnica – Koszt roczny	[REDAKTED]		[REDAKTED]	
Wyniki zdrowotne				
Roczny wskaźnik nawrotów	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Różnica – Roczny wskaźnik nawrotów	[REDAKTED]		[REDAKTED]	
ICER	[REDAKTED]		[REDAKTED]	
Czas bez nawrotu [dni]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Różnica – Czas bez nawrotu [dni]	[REDAKTED]		[REDAKTED]	
Koszt uniknięcia jednego dnia nawrotu	[REDAKTED]		[REDAKTED]	

Zgodnie z oszacowaniami CCA Wnioskodawcy z perspektywy NFZ [REDAKTED] a SoC 906,05 PLN

[REDAKTED] a SoC 1 169,41 PLN.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Ze względu na charakter analizy nie przeprowadzono analizy ceny progowej.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości MEPO+SoC nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. SoC) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził serię jednokierunkowych analiz wrażliwości, w której każdy parametr został zmieniony, aby ocenić wpływ na koszt efektu. Wartości minimalne i maksymalne parametrów zdrowotnych (tj. czas bez nawrotu w grupie MEPO + SoC oraz czas remisji w grupie MEPO + SoC) zostały określone na podstawie wyznaczonych w badaniu Wechsler 2017 odpowiednio współczynnika ryzyka oraz współczynnika ilorazu szans.

Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Kategoria wyników	[Redacted]			[Redacted]		
	MEPO + SoC	SoC	Różnica	MEPO + SoC	SoC	Różnica
Koszty [PLN] – Koszt roczny						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria wyników	[REDACTED]			[REDACTED]		
	MEPO + SoC	SoC	Różnica	MEPO + SoC	SoC	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że leczenie MEPO + SoC wiąże się ze zmianą rocznego wskaźnika nawrotów w zakresie od [REDACTED] [REDACTED] oraz zmianą czasu bez nawrotu w zakresie [REDACTED] [REDACTED]).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 55. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populację określono jako pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie EGPA. Nie odniesiono się jednak do szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia zawartych w uzgodnionym programie lekowym.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Interwencję określono zgodnie z ChPL Nucala.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów (CCA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono brakiem wiarygodnych danych umożliwiających przeprowadzenie analizy kosztów użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	Wnioskodawca przyjął roczny horyzont czasowy. EGPA jest chorobą przewlekłą. Wyniki zdrowotne i koszty różniące związane ze stosowaniem MEPO będą się ujawniały w ciągu całego życia chorego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Horyzont czasowy analizy obejmował okres jednego roku.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	W ramach przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia uwzględniono wyłącznie wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawcy nie zidentyfikowano wartości użyteczności. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r., w sytuacji nieodnalezienia wartości użyteczności uzyskanych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ 5D (lub rzadziej – nieadekwatności kwestionariusza EQ 5D do analizowanego problemu zdrowotnego), w drugim kroku należy poszukiwać wartości użyteczności uzyskanych metodą SF 6D lub HUI, a w ewentualnym kolejnym etapie, innymi metodami pośrednimi pomiaru użyteczności. Wnioskodawca nie dokonał wyszukiwania zgodnego z drugim krokiem wskazanym w wytycznych AOTMiT..
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawcy nie zidentyfikowano wartości użyteczności.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

W ramach AE Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia:

- *Ze względu na charakter choroby rzadkiej oraz brak możliwości oszacowania wartości QALY i LYG, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Wynika to przede wszystkim z faktu, że EGPA jest chorobą rzadką, o złożonym charakterze, ze znaczną różnorodnością pacjentów i zajęciem wielu narządów. Warto podkreślić, że kryterium do włączenia to m.in. BVAS >3 a maksymalna punktacja BVAS to 63 punktów – stąd przewidywana jest znaczna heterogenność ciężkości stanu pacjentów włączanych do leczenia. Ze względu na heterogeniczny charakter choroby oraz jej niedokładne zbadanie, ograniczono się do rocznego horyzontu analizy ekonomicznej, odpowiadającemu horyzontowi obserwacji w badaniu klinicznym. W przypadku tak rzadkiej choroby, dane dotyczące naturalnego postępu choroby są bardzo ograniczone, a modelowanie wyników poza 1 roczny horyzont czasowy jest niewiarygodne. Z kolei przypisanie stanom remisji i chorobie aktywnej wartości użyteczności dla analizy efektywności kosztowej ograniczonej do horyzontu rocznego, wobec przewlekłego charakteru choroby oraz danych z RWE wskazujących długotrwały korzystny efekt terapii mepolizumabem, prowadzi do zafałszowania rzeczywistej wartości ekonomicznej leczenia.*
- *Krótki horyzont analizy. EGPA jest chorobą przewlekłą, która ma różny przebieg choroby oraz dotyka różnorodne grupy pacjentów. Ze względu na charakter choroby oraz jej niedokładne zbadanie, ograniczono się do rocznego horyzontu analizy.*
- *Definicja nawrotu choroby wykorzystane w analizie, nie odpowiada dokładnie kryteriom nawrotu zdefiniowanym w programie lekowym (różnica dotyczy poziomu BVAS – w RCT wykorzystanym w analizie to BVAS >0, podczas gdy w programie lekowym poziom BVAS ≥3). Z drugiej strony, należy podkreślić, że definicja nawrotu w badaniu klinicznym jest bardziej złożona i zgodnie z protokołem badania obejmuje nie tylko BVAS >0, ale również zaostrzenie objawów astmy lub objawów z nosa lub zatok, które prowadziły do wzrostu dawki GKS do dawki >4 mg/dobę (prednisolonu lub równoważnika) lub włączenia/intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego innego niż GKS lub hospitalizacji związanej z pogorszeniem objawów EGPA. W praktyce, biorąc pod uwagę specyfikę skali BVAS (poruszono w BIA), można uznać, że większość nawrotów choroby odnotowanych z RCT może odpowiadać kryteriom utraty odpowiedzi opisanym w programie lekowym.*
- *Dane dotyczące zużycia zasobów w leczeniu EGPA oparto na danych pozyskanych z badań klinicznych. Dane te mogą nie odzwierciedlać wiernie rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.*
- *Ze względu na brak danych, w leczeniu populacji pediatrycznej z EGPA, wykorzystano dawkowanie leków oraz typ leczenia SoC analogiczny do populacji dorosłych.*
- *Leczenie nawrotów EGPA może odbywać się zarówno w warunkach ambulatoryjnych, jak i szpitalnych (procedury JGP: S05, S06, S07, D55). Ze względu na brak wiarygodnych danych, w analizie przyjęto konserwatywne założenie (niekorzystne z punktu widzenia ograniczenia kosztów leczenia zaostrzeń i nawrotów choroby przy wykorzystaniu mepolizumabu), że całość opieki nad pacjentami odbywa się w warunkach ambulatoryjnych.*

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej

Jak wskazano w piśmie ws. wym. minimalnych: Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. W ramach AE Wnioskodawcy przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Biorąc pod uwagę, iż w badaniu MIRRA oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza życia SF-36 na podstawie których możliwe jest określenie wartości dotyczących użyteczności zdrowia, a także oceniano wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, istnieją przesłanki wskazujące na możliwość przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów.

Wnioskodawca wskazuje, iż w badaniu Wechsler 2017 oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza życia SF-36, jednak mając na uwadze znaczną heterogeniczność przebiegu choroby brakuje wiarygodnych przesłanek do szacowania w oparciu o te dane wartości użyteczności stanów choroby. Wskazane powyżej wyniki nie zostały opublikowane, a także Wnioskodawca nie dostarczył ich Agencji. Tym samym istnieje niepewność, co do możliwości wykorzystania wyników dla kwestionariusza życia SF-36 zastosowanego w badaniu MIRRA

do określenia wartości użyteczności zdrowia pacjentów z EGPA. Analogicznie nie opublikowano danych dotyczących wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej.

Wnioskodawca wskazuje, iż obecne schematy leczenia EGPA są zmienne, przy częstym stosowaniu terapii niezgodnych z zaleceniami, co dodatkowo zwiększa niepewność w modelowaniu choroby²¹. Powyższe twierdzenie nie poparto dowodami. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych (wyniki ankiet przedstawiono w rozdz. 3.4.1. „Opinie ekspertów klinicznych”) pacjenci w Polsce są leczeni zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Wyniki zdrowotne

W ramach wyników zdrowotnych wykorzystano dane nt. rocznego wskaźnika nawrotów oraz czas do nawrotu choroby z badania MIRRA. Warto wskazać, iż kryteria zaprzestania terapii w badaniu MIRRA nie były spójne z kryteriami wyłączenia zdefiniowanymi w ramach uzgodnionego programu lekowego. W badaniu MIRRA wyłącznie wystąpienie nawrotu zagrażającego narządowi lub życiu kwalifikowało pacjenta do zakończenia terapii (obok m.in. wystąpienia: zatrzymania czynności wątroby, terapii immunosupresyjnej, jednoczesnego przyjmowania innych leków, nieprawidłowych wyników EKG oraz odślepiania kodu leczenia). Natomiast zgodnie z zapisami programu kryterium wykluczenia stanowi nieuzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Istnieje niepewność co do rzeczywistych efektów zdrowotnych, które będą obserwowane wśród pacjentów leczonych MEPO w ramach programu.

Koszty

W ramach AE nie uwzględniono kryteriów wyłączenia zdefiniowanych w ramach uzgodnionego programu lekowego, a także przerwania terapii w przypadku wystąpienia nawrotu choroby (definicja nawrotu choroby w badaniu MIRRA²¹ obejmowała stany warunkujące brak adekwatnej odpowiedzi w programie). Tym samym przeszacowano koszty terapii za pomocą mepolizumabu. Zgodnie z tabelą nr 4. „Odsetek pacjentów z nawrotem, odsetek pacjentów bez nawrotu oraz średni czas bez nawrotu w ramionach mepolizumab + SoC oraz SoC.” AE Wnioskodawcy [redacted].

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych ani w obliczeniach Wnioskodawcy. Kwestię nieopublikowanych danych poruszono w rozdziale powyżej. Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził nierozbudowaną jednoczynnikową analizę wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

W celu zapewnienia wiarygodności Wnioskodawca przeprowadził analizę wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymuje się oczekiwane wyniki oraz zrównano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wyników. Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

Walidację zewnętrzną przeprowadzono poprzez porównanie danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami badań obserwacyjnych. W toku prac nad analizą zidentyfikowano 7 badań z zakresu efektywności klinicznej, w których oceniano stosowanie mepolizumabu w populacji pacjentów z EGPA. Analiza wyników zidentyfikowanych badań potwierdza przyjętą efektywność i bezpieczeństwo stosowania mepolizumabu w leczeniu EGPA u wnioskowanej populacji.

²¹ Nawrót EGPA definiowano jako pogorszenie lub utrzymywanie się aktywnej choroby od ostatniej wizyty, charakteryzującej się aktywnym zapaleniem naczyń lub aktywnymi objawami i/lub oznakami astmy z odpowiadającym pogorszeniem wyniku w Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6) lub aktywną chorobą nosa i/lub zatok, z odpowiadającym pogorszeniem w co najmniej jednym z pytań dotyczących objawów nosowo-nosowych, uzasadniającym:

- zwiększenie dawki terapii OCS (lub innej ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami) do >4 mg/dobę całkowitej dawki dobowej prednizolonu lub równoważnej; lub
- zwiększenie dawki lub dodanie terapii immunosupresyjnej; lub
- hospitalizację związaną z pogorszeniem EGPA. [Wechsler 2017].

Walidację konwergencji wykonano poprzez porównanie odsetków pacjentów bez nawrotu. Wyniki w modelu alternatywnym zbliżone są do tych z modelu podstawowego. Walidacja konwergencji potwierdziła poprawność modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Nucala finansowaniem w ramach programu lekowego we wskazaniu dotyczącym pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń.

W ramach przeprowadzonej CCA Wnioskodawca dokonał zestawienia kosztów mepolizumabu stosowanego jako terapii dodanej do standardowej opieki ze standardową opieką. Komparator został zdefiniowany jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina) w rocznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami CCA Wnioskodawcy z perspektywy NFZ

a SoC 906,05 PLN

a SoC 1 169,41 PLN.

Ze względu na charakter analizy nie przeprowadzono analizy ceny progowej. W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości MEPO+SoC nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. SoC) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej, wynikającym z dostępnych danych i przyjętej techniki oraz długości horyzontu jest brak dostarczenia danych nt. efektywności kosztowej stosowania mepolizumabu (w porównaniu z przyjętym komparatorem) rozumianej jako terapia przewlekła w omawianej populacji pacjentów z EGPA w ramach uzgodnionego programu lekowego.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Nucala (mepolizumab) stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie EGPA.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego – NFZ).

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2025 roku.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt Nucala będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL).

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci w wieku 6 lat i starsi z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie EGPA.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym MEPO nie jest refundowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu tym, uwzględniono koszty stosowania przez chorych standardowego postępowania terapeutycznego.

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że terapia MEPO będzie finansowana ze środków publicznych w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Wskazania określone we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego produktu leczniczego definiowane są przez kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

Liczebność populacji pacjentów w wieku 6 lat i starszych z EGPA oszacowano w oparciu o dane GUS z 2022 r. i dane na temat chorobowości oraz zapadalności.

Biorąc po uwagę dane dot. stosunku zapadalności minimalnej i maksymalnej do zapadalności najbardziej prawdopodobnej oraz chorobowości w wariancie najbardziej prawdopodobnym określono liczebność populacji w wariancie minimalnym i maksymalnym analizy.

Następnie określono liczbę pacjentów z oporną na leczenie postacią choroby uwzględniając odsetek pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy i inne leki w ramach terapii EGPA oraz odsetek [REDACTED]. Natomiast liczbę pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią określono biorąc pod uwagę odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby oraz odsetek [REDACTED].

Przyjęto, iż rozkład wieku pacjentów z EGPA odpowiada rozkładowi wieku w populacji ogólnej.

Czas leczenia w programie

Zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu lekowego pacjenci, którzy nie uzyskają adekwatnej odpowiedzi na leczenie nie będą mogli kontynuować terapii mepolizumabem. Ocena odpowiedzi na leczenie odbywa się co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) leczenia. W analizie założono równomierne włączanie pacjentów z populacji docelowej do programu lekowego.

W ramach analizy wpływu na budżet za pracą Bettiol 2022²² (gdzie przedstawiono wyniki europejskiego wieloośrodkowego badania obserwacyjnego), przyjęto, że odsetek pacjentów z brakiem adekwatnej odpowiedzi na leczenie odpowiada odsetkowi pacjentów z zaostrzeniami związanymi z astmą w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia mepolizumabem w dawce 300 mg – to odpowiednio 3,0%; 33,3% oraz 51,5% pacjentów. Dane dla 18. miesiąca zostały oszacowane jako średnia wartość między 12. i 24. miesiącem.

Na podstawie publikacji Bettiol 2022 założono także, iż kryterium nieosiągnięcia spadku wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50% w przypadku większości pacjentów nie będzie miało zastosowania.

Koszty

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej. Założenia i dane wejściowe dla kosztów uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej opisane w rozdziale 5.1.2 dotyczą również analizy wpływu na budżet.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono poniższe kategorie kosztów jednostkowych, które posłużyły Wnioskodawcy do kalkulacji rocznych wydatków w porównywanych scenariuszach:

- wnioskowanego leku;
- SoC;
- leczenia nawrotów EGPA (roczny wskaźnik nawrotów określono na podstawie badania MIRRA, przekształcając roczny wskaźnik nawrotów na odsetek pacjentów z nawrotami w każdym cyklu).
- programu lekowego (koszt kwalifikacji do programu lekowego i koszt monitorowania leczenia).

²² Bettiol A, Urban ML, Dagna L, et al.; European EGPA Study Group. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Feb;74(2):295-306.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przedstawiono wariant minimalny i maksymalny analizy. AWB nie zawiera dodatkowej analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

- *Niepewność dotycząca liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią medyczną. Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych preparatem Nucala® pochodzą z danych literaturowych. Niepewności odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią testowano w wariantach minimalnym oraz maksymalnym.;*
- *Niepewność dotycząca przyjętego odsetka pacjentów przerywających terapię w ramach PL. Dane dotyczące liczby pacjentów, którzy przerwą leczenie pochodzą z badania rzeczywistej praktyki klinicznej - Bettiol 2022 i są oszacowane w sposób jak najlepiej odzwierciedlający zapisy Programu Lekowego.;*
- *Niepewności dotyczące rzeczywistego stosowania preparatów – w analizie przyjęto skrajne założenie, że wszyscy pacjenci kwalifikowani do leczenia, będą je stosowali. Założenie to jest uzasadnione tym, że EGPA jest chorobą rzadką.;*
- *Ze względu na brak odsetek pacjentów z nawrotem w każdym cyklu, użyto rocznego wskaźnika nawrotów podzielonego na liczbę cykli w roku.*

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Liczebność populacji chorych wskazana we wniosku

średniej liczby pacjentów, u których sprawozdano kod główny wg ICD-10: M30.1 z lat 2018-2023 (tj. 325 pacjentów).

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”) wskazują, że obecna liczba pacjentów w Polsce, którzy spełniają kryteria włączenia do UPL to odpowiednio: „(...) około 200 chorych” (przy czym u 50% oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją); „(...) rocznie z terapii biologicznej może skorzystać ok. 60 pacjentów”. Natomiast liczbę nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce eksperci określili na: „20-30”; „(...) ok. 20-40 nowych przypadków rocznie”.

W ramach szacowania populacji pacjentów nie uwzględniono wszystkich kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego (tj. adekwatnej wydolności narządowej, nieobecności istotnych schorzeń współistniejących, braku przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL; wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią), co prowadzi do nieznacznego przeszacowania populacji docelowej.

Rozpowszechnienie zastosowania mepolizumabu w populacji docelowej

Ankietowani przez Agencję eksperci wskazują, że odsetek osób, u których oceniana technologia

byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniosłby: „50%” i „30%” (dla postaci nawracająco-ustępującej) oraz 80% (dla postaci odpornej na leczenie).

Podsumowując zestawienie opinii ekspertów z określoną przez Wnioskodawcę liczebnością populacji docelowej, można stwierdzić, iż ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali

Horyzont czasowy

W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy, który może być niewystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów). Przykładowo zgodnie z abstraktem Khoury 2024²³ średni czas ekspozycji na mepolizumab w ramach programu wydłużonego dostępu wyniósł 38,5 miesiący (dodatkowo pacjenci byli leczeni przez 12 miesięcy w ramach badania MIRRA). Co wskazywałoby, iż średni czas terapii za pomocą mepolizumabu na podstawie powyższych danych może wynosić 50,5 miesiący. Jednakże należy wskazać, iż kryteria zakończenia leczenia w ramach programu wydłużonego dostępu nie były tożsame z kryteriami zakończenia leczenia w UPL.

Należy ustalić średni czas terapii za pomocą mepolizumabu i na tej podstawie określić horyzont czasowy AWB, wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów).

Inne

Pominięto perspektywę wspólną (NFZ+ świadczeniobiorcy), ponieważ dopłata pacjenta do terapii jest relatywnie niska, co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, w których wskazano, iż: „Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.”.

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości. Wyniki inkrementalne dla wariantu minimalnego i maksymalnego przedstawiono w rozdz. 6.2. „Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Jedynie wyniki całkowite oszacowane w ramach AWB określono na podstawie modelu Wnioskodawcy, uwzględniając dodatkowo koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszt monitorowania leczenia.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Nucala (mepolizumab) stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie EGPA.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2025 roku.

²³ https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A1382 [dostęp: 08.10.2024 r.]

[REDACTED]

Podsumowując zestawienie opinii ekspertów z określoną przez Wnioskodawcę liczebnością populacji docelowej, można stwierdzić, iż ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali [REDACTED]

[REDACTED]

Istnieje niepewność co do średniego czasu terapii za pomocą mepolizumabu w ramach UPL, który będzie obserwowany w rzeczywistości i tym samym niepewność, czy horyzont czasowy AWB jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

finansowania technologii wnioskowanej.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) w leczeniu chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA), wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja - <https://www.tlv.se/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 10.09.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Nucala, mepolizumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (HAS 2023, PHARMAC 2024, jedną rekomendację negatywną (SMC 2022) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWIG w 2022 r.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2022 roku wskazano, że Nucala (mepolizumab) przynosi poprawę terapeutyczną w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie EGPA.

Dodatkowo odnaleziono projekt warunkowo pozytywnej rekomendacji CADTH 2024 jako warunek kosztowy finansowania leku ze środków publicznych wskazano na obniżenie ceny.

W rekomendacji negatywnej szkockiego konsorcjum (SMC 2022) uznano, że nie można zalecić stosowania MEPO w EGPA w ramach NHSScotland ze względu na to, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył wniosku.

Niemiecki IQWIG w 2022 r. wskazał na brak dowodów potwierdzających dodatkowe korzyści względem odpowiedniej terapii porównawczej. Wyszczególniono, że leczenie mepolizumabem powinno być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu EGPA. MEPO jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuacji leczenia powinna być sprawdzana co najmniej raz w roku. Pacjenci, u których wystąpią zagrażające życiu objawy EGPA, powinni być również oceniani pod kątem konieczności kontynuowania leczenia, ponieważ mepolizumab nie był badany w tej grupie pacjentów. G-BA opublikowało pozytywną rekomendację ws. finansowania MEPO w EGPA.

NICE w 2022 roku wskazał, iż nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania mepolizumabu w ramach NHS w leczeniu EGPA, ze względu na brak przedstawienia dowodów na potrzeby oceny,

Tabela 62. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Nucala (mepolizumab)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Brak możliwości wydania rekomendacji NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania mepolizumabu w ramach NHS w leczeniu ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń (EGPA, dawniej zespół Churga-Strauss) u osób w wieku 6 lat i starszych. Wynika to z faktu, że firma GSK potwierdziła, że nie zamierza przedstawiać dowodów na potrzeby oceny. Firma GSK uważa, że jest mało prawdopodobne, aby istniały wystarczające dowody na to, że technologia jest opłacalnym wykorzystaniem zasobów NHS w tej populacji cierpiącej na chorobę rzadką.
HAS 2022	Rekomendacja pozytywna. Komitet wydaje pozytywną opinię w sprawie refundacji leku NUCALA (mepolizumab) 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w ramach szpitalnej listy leków, jak i do detalicznej listy leków refundowanych, zatwierdzonych do stosowania we wskazaniu i w dawkach dopuszczonych do obrotu. <u>Rola w ścieżce leczenia:</u>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>EGPA jest rzadką chorobą należącą do grupy zapalenia naczyń związaną z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), atakującą małe i średnie naczynia krwionośne.</p> <p>NUCALA (mepolizumab) jest terapią pierwszego rzutu jako leczenie uzupełniające dla pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracającą lub oporną na leczenie EGPA.</p> <p><u>Korzyść kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eozynofilowa ziarniniakowatość może prowadzić do zagrażających życiu powikłań; - Produkt leczniczy Nucala (mepolizumab) jest produktem stosowanym objawowo; - Stosunek korzyści do działań niepożądanych leku mepolizumabu jest wysoki; - Nie ma alternatyw terapeutycznych; - Mepolizumab stanowi lek w terapii pierwszego rzutu jako leczenie uzupełniające dla pacjentów w wieku 6 lat. <p>Komitet uważa, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania leku NUCALA (mepolizumab) są znaczące jako leczenie uzupełniające u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z postacią nawracająco-ustępującą EGPA.</p> <p><u>Kliniczna wartość dodana</u></p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wykazanie wyższości leku NUCALA (mepolizumab) w porównaniu z placebo w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, w odniesieniu do łącznej liczby tygodni remisji (OR=5,91; CI95% [2,68; 13,03]; p < 0,001) oraz odsetka uczestników, którzy uzyskali remisję zarówno po 36, jak i 48 tygodniach (OR=16,74; CI95% [3,61; 77,56]; p < 0,001), klinicznie istotnych pierwszorzędowych punktów końcowych ze znaczną wielkością efektu; - wykazanie wyższości mepolizumabu w porównaniu z placebo w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych (w szczególności czasu do pierwszego potwierdzonego nawrotu EGPA i średniej dziennej dawki doustnego kortykosteroidu w tygodniach od 48 do 52); - zadowalający profil bezpieczeństwa; - niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w przypadku pacjentów z nawracająco-ustępującą EGPA; <p>ale z uwagi na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych na temat rozwoju zajęcia narządów, przy braku danych długoterminowych; - brak wiarygodnych danych dotyczących jakości życia, <p>Komisja Przejrzystości uważa, że NUCALA (mepolizumab) zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną (CAV IV) w ścieżce opieki nad nawracającą lub oporną na leczenie EGPA.</p>
IQWiG 2022	<p>W dokumencie IQWiG wskazano, że nie zidentyfikowano żadnego istotnego badania porównującego mepolizumab z odpowiednią terapią porównawczą. Wykorzystane przez firmę badanie MIRRA nie jest odpowiednie do oceny korzyści ze stosowania mepolizumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.</p> <p>IQWiG oceniło prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści mepolizumabu w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA. Jako odpowiednią terapię porównawczą w ocenie przyjęto zindywidualizowaną terapię, uwzględniającą ciężkość choroby (narządowe lub zagrażające życiu objawy), dolegliwości, fazę leczenia i przebieg choroby. Nie wykazano dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania mepolizumabu w danym wskazaniu. IQWiG zaznaczył, że leczenie EGPA obejmuje fazę indukcji i fazę podtrzymującą. W przypadku pacjentów z EGPA wytyczne zalecają leczenie kortykosteroidami, w razie potrzeby w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi w zależności od objawów zagrażających narządom lub życiu, fazy leczenia i przebiegu choroby. W przypadku zindywidualizowanej terapii w ramach badania klinicznego, odpowiednimi lekami porównawczymi są kortykosteroidy, w razie potrzeby w terapii skojarzonej z lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklofosfamid, rytuksymab, leflunomid, mykofenolan mofetylu, metotreksat i azatiopryna. Te leki immunosupresyjne nie są zatwierdzone do leczenia EGPA. Powoduje to rozbieżność między lekami zatwierdzonymi dla tego wskazania a tymi stosowanymi w praktyce i zalecanymi przez wytyczne. Plazmaferesa nie jest uważana za regularną część zindywidualizowanej terapii. Oba ramiona badania powinny umożliwić modyfikację leczenia w oparciu o indywidualne potrzeby pacjenta. W tym kontekście dostosowanie leczenia może obejmować zarówno dostosowanie dawki, jak i zmianę/rozpoczęcie leczenia w odpowiedzi na nowo pojawiające się objawy lub pogorszenie istniejących objawów.</p> <p>G-BA 2022²⁴</p> <p>W pozytywnej decyzji refundacyjnej G-BA 2022 wskazano na brak wystarczających dowodów świadczących o dodatkowej korzyści mepolizumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Zaznaczono, że odpowiednią terapią porównawczą jest terapia dostosowana do pacjenta, uwzględniająca nasilenie choroby (objawy narządowe lub zagrażające życiu), objawy, fazę leczenia i przebieg choroby.</p>
PHARMAC 2024	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Mepolizumab jest obecnie stosowany u pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej.</p> <p>Dostęp do mepolizumabu zostanie rozszerzony o osoby z nawrotową lub oporną na leczenie EGPA. PHARMAC oczekuje, że w pierwszym roku finansowania 15 osób w Nowej Zelandii otrzyma mepolizumab.</p> <p>Agencja PHARMAC informuje, że zostały wprowadzone zmiany w kryteriach kwalifikacyjnych, aby ułatwić dostęp do mepolizumabu osobom, które nie tolerują innych finansowanych metod leczenia. Zmiana w kryteriach obejmuje</p>

²⁴ https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-765/2022-05-19_Resolution_Mepolizumab_D-747_EN.pdf [dostęp: 10.09.2024]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	konieczność wypróbowania jednej z innych finansowanych terapii przez co najmniej trzy miesiące, ale nie będzie to musiało nastąpić przy maksymalnej tolerowanej dawce.
SMC 2022	Rekomendacja negatywna Nucala (mepolizumab) nie jest zalecany do użytku w ramach NHSScotland. Wskazaniem podlegającym ocenie jest leczenie uzupełniające u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracającą lub oporną na leczenie EGPA. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył wniosku do SMC dotyczącego tego produktu w tym wskazaniu. W rezultacie SMC nie może zalecić jego stosowania w ramach NHSScotland.

Skróty: **G-BA** - Gemeinsamer Bundesausschuss; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **IQWiG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **PHARMAC** - The Pharmaceutical Management Agency; **SMC** - Scottish Medicines Consortium;

9. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci kliniczni

Eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do treści uzgodnionego programu lekowego.

Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ wskazała odnośnie kryteriów wyłączenia z programu, iż:

Wg zaleceń EULAR można rozważyć zastosowanie mepolizumabu w celu utrzymania remisji EGPA po indukcji remisji z powodu choroby zagrażającej narządom lub zagrażającej życiu.

W okresie obserwacji po zakończonym badaniu klinicznym pojawiły się wyraźne wskaźniki, że kontrola choroby pogorszyła się po zaprzestaniu leczenia mepolizumabem. Proporcja pacjentów pozostających w remisji spada. Mediana dGKS wzrosła. Biorąc pod uwagę, że każdy nawrót choroby zwiększa ryzyko nieodwracalnych uszkodzeń narządów wydaje się niezasadne zaprzestawać leczenia mepolizumabem po osiągnięciu remisji przez pacjentów w programie lekowym.

Wytyczne EULAR z 2022 r. zalecają obecnie stosowanie mepolizumabu dla:

- *Indukcji remisji u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie EGPA bez czynnej choroby narządowej lub zagrażającej życiu.*
- *Utrzymania remisji u pacjentów z nawracającym EGPA po indukowaniu remisji z powodu objawów, które w momencie nawrotu nie zagrażały narządom ani życiu.*
- *Utrzymania remisji u pacjentów z EGPA po indukcji remisji z powodu choroby zagrażającej życiu lub narządowej.*

Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski nie zgłosił uwag do zapisów programu lekowego.

Uwagi **prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk** przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Uwagi prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk do proponowanego programu lekowego

Część programu	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii
Kryteria kwalifikacji	<p>1. Diagnostyką i leczeniem EGPA, w tym zwłaszcza terapią biologiczną, zajmują się głównie ośrodki alergologiczno-pulmonologiczne:</p> <p>a. <i>Terapia mepolizumabem w ramach RDTL prowadzona jest obecnie u ok.30 pacjentów, w tym ok. 25. leczonych jest w ośrodkach alergologiczno-pulmonologicznych, a tylko 5 w ośrodkach reumatologicznych</i></p> <p>b. <i>Wyłącznie ośrodki pulmonologiczne i alergologiczne (W Instytucie Chorób Płuc i Gruźlicy w Warszawie dr Dariusz Gawryluk, w Klinice Pulmonologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego dr Iwona Damps-Konstańska i w Oddziale Klinicznym Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Barlickiego w Łodzi dr Izabela Kupryś-Lipińska) biorą udział w jedynym prowadzonym w Polsce badaniu klinicznym z leczeniem biologicznym w EGPA (Efficacy and Safety of Depemokimab Compared With Mepolizumab in Adults With Relapsing or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA)(OCEAN); NCT05263934</i></p> <p><i>W związku z tym, żeby zapewnić pacjentom kwalifikację przez zespół ekspertów doświadczonych w leczeniu biologicznym EGPA proponuję zmianę proponowanego zapisu mówiącego o „przeprowadzaniu kwalifikacji świadczeniobiorców do programu przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych”. Ponieważ EGPA jest chorobą rzadką kwalifikacji powinien dokonywać istniejący Zespół ds. Chorób Rzadkich w ramach sekcji ds. chorób autozapalnych i HAE albo nowo powołanej sekcji do spraw zespołów przebiegających z hipereozynofilią (obecnie EGPA, w przyszłości również HES).</i></p> <p><i>W związku z tym proponuję zmianę istniejącego zapisu na:</i></p> <p><i>„Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej jako Zespół Koordynacyjny)”.</i></p> <p>Punkt 3)</p> <p>„aktywna postać EGPA (BVAS \geq 3) pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR” – proponuję wykreślenie – mogłoby to być interpretowane jako konieczność spełnienia przez pacjenta kryterium BVAS i spełnienia kryterium aktywności choroby przy kwalifikacji do terapii, podczas gdy chorzy z liczniejszej grupy nawracająco-ustępującej EGPA nie będą mieli aktywnej postaci choroby przy kwalifikacji. Zamiast tego proponuję następującą modyfikację punktu 2) „udokumentowane rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, w tym kryteriami klasyfikacyjnymi wg ACR/EULAR postaci nawracająco-ustępującej lub opornej na leczenie zdefiniowanych następująco:”</p> <p>Punkt 3.1)</p> <p><i>Proponuję wykreślenie zapisu „w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu”.</i></p> <p><i>Wprowadzenie ograniczenia czasowego nie ma uzasadnienia merytorycznego – nie wynika ani z kryteriów włączenia do badań klinicznych, ani z obowiązujących standardów, w których samo rozpoznanie postaci nawracająco-ustępującej jest wystarczające dla włączenia terapii biologicznej. Wynika to z tego, że niewystępowanie zaostrzeń EGPA, np. w okresie poprzedzających 6 miesięcy związane jest często z eskalacją dawek terapii immunosupresyjnej lub glikokortykosteroidami systemowymi, co zawsze prowadzi do pojawienia się ciężkich działań niepożądanych. Większość pacjentów prowadzonych w naszym ośrodku w ramach RDTL mepolizumabem nie spełniłaby tego kryterium czasowego, które nie było brane pod uwagę</i></p>

	<p>ze względu na włączanie terapii w ramach RDTL zgodnie z obowiązującymi standardami. Dodatkowo, w związku z tym, że w przeciwieństwie do GPA (choroby leczonej przez specjalistów reumatologii) u pacjentów z EGPA obserwuje się znacznie mniejszą aktywność określaną wskaźnikiem BVAS (w badaniach klinicznych około 2), kryterium kwalifikacji powinien być BVAS 1 lub 2. Kolejna bardzo istotna kwestia - zgodnie ze standardem, zwłaszcza w postaci nawracająco-ustępującej, bez ryzyka narządowego, nie ma obowiązku dołączania lub kontynuowania terapii immunosupresyjnej, dlatego w tym punkcie również należy to uwzględnić (zamiast „oraz” przez lekami immunosupresyjnymi wpisać „z towarzyszącą lub nie terapią”. Zapis w tym punkcie powinien uzyskać brzmienie: „3.1) postać nawracająco-ustępująca definiowana jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 3 2) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu, pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, w tym glikokortykosteroidów w dawce \geq7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz z towarzyszącym lub nie leczeniem azatiopryną lub metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu”.</p> <p>Punkt. 3.2.1 i 3.2.2– uwaga jak powyżej – o dużej aktywności EGPA świadczy już BVAS 2, stąd powinno wprowadzić się w tym miejscu tę samą zmianę, a leczenie, zwłaszcza niezagrażających życiu lub narządom zaostżeń, może opierać się wyłącznie na GKS systemowych, stąd leczenie immunosupresyjne może, ale nie musi być u tych chorych stosowane. Proponuję następującą zmianę zaproponowanych zapisów:</p> <p>3.2.1) brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby (BVAS $<$ 3 2) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, w tym glikokortykosteroidów w rekomendowanych dawkach w postaci doustnej lub dożylnnej oraz z towarzyszącym lub nie przyjmowaniem co najmniej jednego leku cytotoksycznego lub immunosupresyjnego lub biologicznego, jak cyklofosfamid lub azatiopryna lub metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub rytuksymab, lub</p> <p>3.2.2) nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 3 2) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, w tym glikokortykosteroidy w dawce \geq7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz z towarzyszącym lub nie leczeniem azatiopryną lub metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu, w przypadku zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów do $<$7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon.</p> <p>Proponuję zmianę zdania ogólnego w kryteriach kwalifikacji na: „U pacjentów z zajęciem istotnych dla życia i zdrowia narządów, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych Chorób Ultrazadkowych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w programie po nieskuteczności leczenia GKS w monoterapii”, choć mam wątpliwości, czy w przypadku zastosowania kryteriów włączenia zgodnie z obowiązującymi, opisanymi powyżej, standardami (możliwość stosowania GKS w monoterapii) w dalszym ciągu istnieje konieczność utrzymania tego kryterium, zwłaszcza że tak naprawdę, chorzy u których zajęte są istotne dla życia i zdrowia narządy nie powinni być leczeni GKS w monoterapii. To zapis przeniesiony bezpośrednio z programu dla GPA, który tutaj może nie być konieczny.</p>
Określenie czasu leczenia	Bez uwag
Kryteria oceny skuteczności leczenia	Bez uwag
Kryteria wyłączenia	Bez uwag
Kryteria ponownego włączenia	Bez uwag
Dawkowanie	<p>Punkt „Kontynuacja leczenia w warunkach domowych” jest do zmiany, ponieważ nie są to wizyty monitorujące, tylko cztery pierwsze wizyty na podanie leku związane z koniecznością edukacji pacjenta dotyczącej samodzielnego podawania leku. Sformułowania: „Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty monitorujące (z wynikami badań i oceną skuteczności leczenia) od początku leczenia, zgodnie z punktami monitorowania” oznaczałoby, że leczenie domowe można byłoby zastosować po 2 latach terapii. Powyższy punkt należałoby zmodyfikować następująco: „Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku (...)”.</p>
Modyfikacja dawkowania	Bez uwag
Kontynuacja leczenia w warunkach domowych	Bez uwag
Badania przy kwalifikacji	<p>Punkt 12) – zgodnie z zaleceniami spirometria jest badaniem, które powinno być wykonywane standardowo, a nie opcjonalnie u każdego pacjenta zarówno przy kwalifikacji, ale również w trakcie wizyt monitorujących, ponieważ pierwszym objawem zaostrzenia EGPA może być zaostrzenie astmy. Bez badania wyjściowego nie będzie można właściwie tego ocenić.</p> <p>Punkt 10: Jako badanie znacznie czulsze od EKG czy ECHO serca w rozpoznawaniu eozynofilowego zapalenia mięśnia serca uważa się badania pro-BNP i troponiny. Proponuję dodanie tych badań jako obowiązkowych przy kwalifikacji, a następnie monitorowaniu terapii. EKG potraktowałabym jako badanie opcjonalne.</p>
Monitorowanie leczenia mepolizumabem	<p>Jak powyżej: spirometria powinna być badaniem obowiązkowym. Do badań obowiązkowych należy włączyć pro-BNP i troponinę. W punkcie 11) omyłkowo znalazło się zdanie Ocenę skuteczności na podstawie skali BVAS wykonuje się co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc). Do wykreślenia, ponieważ znajduje się to już powyżej</p>
Monitorowanie programu	Bez uwag

Uwagi analityków Agencji

Kryteria kwalifikacji

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu u pacjentów z zajęciem istotnych dla życia i zdrowia narządów, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w programie po nieskuteczności leczenia GKS w monoterapii.

Należy wskazać, iż zgodnie z ChPL Nucala produkt leczniczy nie był badany u pacjentów z objawami EGPA zagrażającymi czynności narządów lub życiu.

W głównym badaniu MIRRA włączonym do AKL Wnioskodawcy wśród kryteriów wykluczenia z badania uwzględniono chorobę zagrażającą narządom lub życiu. Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowana populacja pacjentów zdefiniowana poprzez ustalone kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie jest tożsama z populacją uwzględnioną w ramach analizy klinicznej.

Kryteria oceny skuteczności leczenia

W programie wskazano, iż w celu potwierdzenia skuteczności leczenia pacjent musi uzyskać adekwatną odpowiedź na leczenie definiowaną jako:

- 1) uzyskanie niskiej aktywności choroby zdefiniowanej jako wynik w skali BVAS < 3
– po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;

lub

- 2) spadek wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50%
– po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia.

W wytycznych EULAR 2024 odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako: obniżenie wyniku aktywności choroby i brak nowych objawów choroby.

W świetle powyższego można rozważyć dodanie do definicji adekwatnej odpowiedzi zapisu braku nowych objawów choroby.

Jednym z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego jest wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią. Zgodnie z zapisami ChPL stosowanie produktu leczniczego Nucala u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Natomiast w kwestii karmienia piersią należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Nucala, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Tym samym zapisy ChPL Nucala wskazują, iż ciąża i karmienie piersią nie stanowią bezwzględnego przeciwwskazania do zastosowania terapii za pomocą mepolizumabu.

Schemat dawkowania leków w programie

W ramach dawkowania leku treść programu wskazuje, że zalecana i jednocześnie maksymalna dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie. Biorąc pod uwagę możliwość włączenia do programu pacjentów w wieku 6 lat i powyżej (tj. również pacjentów pediatrycznych), dla których ChPL Nucala definiuje inne dawkowanie leku niż u pacjentów dorosłych, sugeruje się rozważenie dodania zapisu, iż mepolizumab należy dawkować zgodnie z ChPL Nucala.

Uwagi techniczne do zapisów UPL

W ramach zdania: „Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (...)”; występuje powtórzenie – dwukrotnie wskazano: „Zespół Koordynacyjny”.

W ramach kryteriów kwalifikacji „Kryteria wyłączenia” i „Kryteria ponownego włączenia” są oznaczone jednakowym numerem (nr 4).

Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

Wraz ze Zleceniem Minister Zdrowia przekazał prośbę o odpowiedź na następujące pytania wraz z uzasadnieniem:

Wskazuję, że jednocześnie procedowany jest oddzielny wniosek dla omawianych leków w drugim ze wskazań opisanych w analizach Wnioskodawcy tj. zespole hipereozynofilowym HES – w związku z powyższym proszę jednocześnie o opinię AOTMiT w sprawie:

a) zaimplementowania omawianych wskazań - EGPA (eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, przedmiotowe wskazanie) oraz HES - do oddzielnych programów lekowych,

b) włączenia wskazania rozpatrywanego niniejszym wnioskiem do programu B.75 Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8).

Eksperti kliniczni: Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Odpowiedzi ekspertów na dodatkowe pytanie MZ

Ekspert	Czy prawidłowym podejściem jest zaimplementowanie wskazania EGPA (eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, przedmiotowe wskazanie) oraz wskazania HES (zespół hipereozynofilowy, procedowanego oddzielnym wnioskiem) do oddzielnych programów lekowych?	Czy prawidłowym podejściem jest włączenie wskazania EGPA do programu B.75 „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”?
prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk	Tak, EGPA i HES powinny znaleźć się w oddzielnych programach lekowych, ponieważ nie należą stricte do zapaleń naczyń, ale do schorzeń, które zależą i są związane z naciekami eozynofilowym. Stąd wynika inne podejście do ich diagnostyki, a przede wszystkim terapii. W związku z tym inny jest zakres wykonywanych badań, inaczej podchodzi się do oceny aktywności choroby (w przypadku EGPA korzysta się ze skali BVAS zwalidowanej wyłącznie dla GPA, a której punktacja pomimo znacznej aktywności choroby jest istotnie niższa dla EGPA w porównaniu z GPA).	W mojej ocenie włączenie EGPA do programu B.75 nie jest dobrym rozwiązaniem. Terapia prowadzona powinna być jak dotąd przede wszystkim w ośrodkach pulmonologicznych i alergologicznych, z dołączeniem ośrodków reumatologicznych, a leczenie mogłoby być nadzorowane przez Zespół Koordynujący ds. Chorób Ultrazadzkich
Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ	Ze względu na skomplikowany proces diagnostyczny rozróżniający oba wskazania mogłyby być w jednym programie lekowym.	-
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski	Tak	Tak

W ramach odpowiedzi na pierwsze pytanie eksperci zaznaczyli, iż EGPA i HES to choroby, które definiują złożony proces diagnostyczny. Przy czym prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk i prof. dr hab. Włodzimierz Samborski wskazują, że EGPA i HES powinny znaleźć się w oddzielnych programach lekowych. Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ odpowiedziała, iż EGPA i HES mogłyby być w jednym programie lekowym, ze względu na skomplikowany proces diagnostyczny rozróżniający oba wskazania.

Odnosnie pytania drugiego, prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk wskazała, iż włączenie EGPA do programu B.75 nie jest dobrym rozwiązaniem. Natomiast prof. dr hab. Włodzimierz Samborski odpowiedział, iż włączenie wskazania EGPA do programu B.75 jest prawidłowe (brak uzasadnienia).

Komentarz analityków Agencji

Z perspektywy klinicznej oraz pacjenta, biorąc pod uwagę, iż niezależnie od umiejscowienia programu dla EGPA oraz kwestii dodania HES do wspólnego programu lekowego, kryteria włączenia i wykluczenia oraz monitorowanie leczenia pozostają niezależnie zdefiniowane dla poszczególnych jednostek chorobowych, brak jest różnic dot. formalnego umiejscowienia programu dla EGPA.

Ze względu na fakt, iż EGPA charakteryzuje się różnorodnymi objawami, w tym astmą/alergicznym nieżytem nosa, eozynofilią obwodową i tkankową oraz zapaleniem naczyń [ACR 2021], warto rozważyć, za opinią prof. dr hab. Kariny Jahnz-Różyk, dodanie do procesu konieczności nadzoru nad leczeniem pacjentów w programie specjalistów z dziedziny pulmonologii i alergologii.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanej technologii (Nucala roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1 amp.-strzyk., 1 ml) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 23.09.2024 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Nucala

Tabela 66. Warunki finansowania wnioskowanej technologii (Nucala roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1 ml) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 23.09.2024 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Nucala

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.07.2024 r., znak PLR.4500.2350.2023.16.DGO PLR.4500.2353.2023.13.DGO (data wpływu do AOTMiT 26.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991407148,
- Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1 ml, kod GTIN: 05909991407018,

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”.

Ponadto w Zleceniu wystosowano prośbę o opinię na temat zasadności:

- c) zaimplementowania omawianych wskazań - EGPA (eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń, przedmiotowe wskazanie) oraz HES - do oddzielnych programów lekowych,
- d) włączenia wskazania rozpatrywanego niniejszym wnioskiem do programu B.75 LECZENIE CHORYCH NA AKTYWNA POSTAĆ ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWE ZAPALENIE NACZYŃ (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8).

Problem zdrowotny

Eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA,) to martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym w różnych tkankach i narządach, często zajmujące drogi oddechowe oraz martwicze zapalenie głównie małych i średnich naczyń z astmą i eozynofilią. Często występują polipy nosa oraz ziarniniakowe lub nieziarniniakowe zapalenie poza naczyniami krwionośnymi, takie jak nieziarniniakowe eozynofilowe zapalenie płuc, mięśnia sercowego i przewodu pokarmowego. EGPA jest chorobą rzadką.

W Europie zapadalność ocenia się na 0,3-3,7/mln osób, a chorobowość na 10,7-14/mln mieszkańców. Wydaje się, że choroba jest zbyt rzadko rozpoznawana z powodu restrykcyjnych kryteriów patomorfologicznych. Szczególną uwagę powinno się zwrócić na chorych na astmę, wśród których EGPA występuje dużo częściej (34-67/mln) niż w pozostałej populacji. Choroba może ujawnić się w każdym wieku ale w analizowanych grupach średnia wynosi 48 lat. Nie stwierdza się dominacji płci.

Rokowanie zależy od obecności niekorzystnych czynników, do których zalicza się wiek >65 lat, zajęcie układu sercowo-naczyniowego, zajęcie nerek z niewydolnością nerek, zajęcie układu nerwowego i pokarmowego. Śmiertelność w ciągu 5 lat wśród chorych na EGPA bez w/w obciążeń wynosi 9%, z 1 czynnikiem – 20%, a z 2 i więcej – 40%. Generalnie 5 lat przeżywa 89% chorych na EGPA, przy czym dotyczy to 95% chorych z ANCA (+) i 88% chorych z ANCA (-). Pięcioletni czas do nawrotu wynosi dla całej grupy 65%, przy czym dotyczy to 58% chorych z ANCA(+) i 67% chorych z ANCA(-). Czynnikiem stwarzającym większe ryzyko nawrotu są obecność ANCA i eozynofilia wstępna. Główną przyczyną śmierci w EGPA są najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa. Mimo leczenia, następstwa neurologiczne rzadko ustępują całkowicie.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator uwzględniono: prednizon, metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, cyklosporynę i chlorochinę. W opinii analityków Agencji wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Nucala (mepolizumab, MEPO), w postaci roztworu do wstrzykiwań, w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA).

W wytycznych ACR 2021 podkreślono, że mepolizumab jest zalecany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu nieciężkiej, nawracającej choroby u pacjentów otrzymujących metotreksat, azatioprynę lub mykofenolan mofetylu,

zamiast zmiany na alternatywny środek z tej grupy. Dodatkowo, w przypadku pacjentów z nieciężkim, nawracającym EGPA, którzy otrzymują monoterapię glikokortykosteroidami w niskich dawkach, wskazuje się, że rozpoczęcie leczenia mepolizumabem byłoby lepsze niż dodanie metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu. W wytycznych EULAR 2024 w celu indukcji remisji u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA bez aktywnej choroby zagrażającej narządom lub życiu (definicja nieciężkiej choroby zgodnie z wytycznymi ACR 2021) również zaleca się stosowanie mepolizumabu.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT MIRRA mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MEPO + SoC w porównaniu z PLC + SoC, u pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postacią EGPA wraz z uzupełnieniem o dane pochodzące z analiz post hoc (2 publikacje: Steinfeld 2019 oraz Terrier 2023).

Ponadto do analizy Wnioskodawcy włączono 7 badań skuteczności praktycznej tj. Masumoto 2023, Ramirez 2022, Ueno 2022B, Tsurikisawa 2021, Ueno 2021, Bettiol 2021, Canzian 2021 oraz 6 przeglądów systematycznych tj. Kouverianos 2023, White 2023, Bala 2020, Moiseev 2020, Pradhan 2019, Faverio 2018.

Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu \leq 4 mg/dobę

W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów osiągających określoną łączną liczbę tygodni remisji w czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w przedziałach czasu remisji wynoszących: 24-<36 tyg. [OR=24,59 (95% CI: 1,41; 428,72), p=0,028], [RD=0,15 (95% CI: 0,06; 0,23), p=0,001]; \geq 36 tyg. [OR=5,03 (95% CI: 1,05; 24,24), p=0,044], [RD=0,10 (95% CI: 0,01; 0,19), p=0,025] oraz łącznie \geq 24 tyg. [OR=12,80 (95% CI: 2,85; 57,53), p=0,001], [RD=0,25 (95% CI: 0,14; 0,36), p<0,001]. Biorąc pod uwagę remisję trwającą 0-12 tyg. i 12-24 tyg. różnica między grupami jest nieistotna statystycznie.

Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu \leq 7,5 mg/dobę

W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów osiągających określoną łączną liczbę tygodni remisji w czasie 52-tygodniowego okresu badania odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w przedziałach czasu remisji wynoszących: \geq 36 tyg. [OR=4,94 (95% CI: 1,85; 13,17), p=0,001], [RD=0,24 (95% CI: 0,11; 0,37), p<0,001]; \geq 24 tyg. [OR=3,54 (95% CI: 1,64; 7,66), p=0,001], [RD=0,26 (95% CI: 0,11; 0,42), p=0,001]; 12-24 tyg. [RD=0,10 (95% CI: 0,03; 0,18), p=0,008]. Biorąc pod uwagę remisję trwającą 0-12 tyg. i 24-<36 tyg. różnica między grupami jest nieistotna statystycznie.

Odsetek uczestników z remisją w 36. i 48. tygodniu

Ze względu na dwie definicje remisji przedstawione w badaniu MIRRA wyniki przedstawiono dla każdej z nich osobno. W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali remisję (dot. obu definicji) zarówno w 36. tygodniu, jak i w 48. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC. Wyniki dla remisji definiowanej jako BVAS=0 i dawki prednizolonu/prednizonu \leq 4 mg/dobę: [OR=15,78 (95% CI: 3,54; 70,43), p<0,001]; [RD=0,29 (95% CI: 0,08; 0,41), p<0,001] oraz dla remisji definiowanej jako BVAS=0 i dawki prednizolonu/prednizonu \leq 7,5 mg/dobę: [OR=6,10 (95% CI: 2,43; 15,30), p<0,001]; [RD=0,31 (95% CI: 0,17; 0,45), p<0,001].

Odsetek uczestników z remisją w ciągu pierwszych 24. tygodni i utrzymaną remisją do 52. tygodnia

Ze względu na dwie definicje remisji przedstawione w badaniu MIRRA wyniki przedstawiono dla każdej z nich osobno. W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali remisję (dot. obu definicji) w ciągu pierwszych 24. tygodni i utrzymywali remisję do 52. tygodnia, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC. Wyniki dla remisji definiowanej jako BVAS=0 i dawki prednizolonu/prednizonu \leq 4 mg/dobę: [OR=15,84 (95% CI: 2,01; 124,88), p=0,009]; [RD=0,18 (95% CI: 0,08; 0,27), p<0,001] oraz dla remisji definiowanej jako BVAS=0 i dawki prednizolonu/prednizonu \leq 7,5 mg/dobę: [OR=10,15 (95% CI: 2,23; 46,16), p=0,003]; [RD=0,21 (95% CI: 0,10; 0,31), p<0,001].

Czas do pierwszego nawrotu EGPA

W badaniu MIRRA uczestnikami z pierwszym nawrotem EGPA byli ci chorzy, którzy mieli nawrót przed zakończeniem planowanego okresu badania (52 tyg.) lub przedwcześnie wycofali się z badania. W zakresie odsetka pacjentów, którzy doświadczyli pierwszego nawrotu EGPA w ciągu 52. tygodni badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC (większa liczba nawrotów) [OR=0,27 (95% CI: 0,12; 0,60), p=0,001]; [RD=-0,26 (95% CI: -0,41; -0,12), p<0,001].

Liczba uczestników w każdej kategorii średniej dziennej dawki prednizolonu / prednizonu od 48. do 52. tygodnia

W badaniu MIRRA w zakresie odsetka pacjentów przyjmujących określone średnie dzienne dawki prednizolonu/prednizonu od 48. do 52. tygodnia, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy

pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w odniesieniu do dawek: 0 [OR=7,07 (95% CI: 1,52; 32,94), p=0,013], [RD=0,15 (95% CI: 0,05; 0,25), p=0,004]; > 0-4 mg [OR=7,80 (95% CI: 2,18; 27,96), p=0,002], [RD=0,22 (95% CI: 0,10; 0,34), p<0,001]; > 7,5 mg [OR=0,36 (95% CI: 0,18; 0,72), p=0,004], [RD=-0,25 (95% CI: 0,41; 0,09), p=0,003]. Biorąc pod uwagę dawkę > 4 - 7,5 mg różnica między grupami jest nieistotna statystycznie.

Częstość wszystkich i poważnych nawrotów EGPA w okresie badania

W badaniu MIRRA częstość nawrotów EGPA została określona za pomocą rocznego wskaźnika nawrotów (tj. szacowanego wskaźnika, zdefiniowanego jako liczba nawrotów rocznie, na podstawie ujemnego modelu dwumianowego). W badaniu dokonano podziału na wszystkie nawroty EGPA oraz poważne nawroty EGPA definiowane jako zdarzenia zagrażające narządom lub życiu lub BVAS \geq 6 lub nawrót astmy lub objawy pochodzące z zatok wymagające hospitalizacji. W zakresie częstości występowania wszystkich nawrotów EGPA odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC (mniejsza liczba nawrotów) [RR=0,50 (95% CI:0,36; 0,70), p<0,001].

Czas do pierwszego poważnego nawrotu EGPA

W badaniu MIRRA uczestnikami z pierwszym poważnym nawrotem EGPA (zdefiniowanym jako zdarzenie zagrażające narządom lub życiu lub BVAS \geq 6 lub nawrót astmy lub objawów pochodzących z zatok wymagający hospitalizacji) byli ci chorzy, którzy mieli poważny nawrót przed zakończeniem planowanego okresu badania (52 tyg.). W zakresie odsetka pacjentów, którzy doświadczyli pierwszego poważnego nawrotu EGPA w ciągu 52 tygodni badania, był niższy w grupie otrzymującej MEPO + SoC, pomimo iż nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do PLC + SoC [OR=0,52 (95% CI: 0,24; 1,11), p=0,0902]; [RD=-0,13 (95% CI: -0,28; 0,02), p=0,085].

Jakość życia

W badaniu MIRRA jakość życia analizowano pod względem średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku w Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22). W zakresie średniej zmiany wyniku SNOT-22 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC w odniesieniu do PLC + SoC w przypadku efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD) biorąc pod uwagę wszystkie tygodnie badania.

Bezpieczeństwo

W przypadku większości analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami, tj. dodanie MEPO do standardowego postępowania nie przyczynia się do pogorszenia profilu bezpieczeństwa.

Ograniczenia

W ramach AKL Wnioskodawcy nie odnaleziono badań ściśle obejmujących wnioskowaną populację. Wnioskodawca podkreśla jednak, że pomimo zaistniałych różnic w ramach AKL podjęto próbę oszacowania wyników, starając się w jak najlepszy sposób odzwierciedlić kryteria proponowanego programu lekowego.

W badaniu MIRRA stanowiącym główne badanie AKL Wnioskodawcy jednym z kryteriów wykluczających pacjentów z badania jest stwierdzenie choroby EGPA zagrażającej narządom lub życiu. Z uwagi na definicję wnioskowanej populacji pacjentów określoną w ramach UPL należy wskazać, iż nie jest ona spójna z populacją pacjentów uwzględnioną w AKL Wnioskodawcy.

Mając na uwadze komentarz analityczny dot. wyboru komparatora, przedstawiony w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne” niniejsza analiza kliniczna może nie dostarczać odpowiednich dowodów naukowych dla wnioskowanej populacji pacjentów, ponieważ istnieją przesłanki, iż w szczególnych przypadkach do PL włączani będą pacjenci z ciężkim EGPA. Tym samym cyklofosfamid i rytuksymab mogą stanowić komparator dla mepolizumabu w szczególnych przypadkach klinicznych.

W ramach wyników badania MIRRA nie opublikowano wyników dla następujących punktów końcowych: zmiany od wartości początkowej dla parametru FeNO, biomarkerów stanu zapalnego: CRP i OB, wartości indeksu WPAI, zmiany od wartości początkowej wyniku dla kwestionariusza SF-36 oraz wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej.

W ramach AKL Wnioskodawca przedstawił analizę wyłącznie wybranych wyników dotyczących bezpieczeństwa tj. poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych z badania MIRRA. Nie przedstawiono wyników związanych ze śmiertelnością. Ponadto w ramach AKL Wnioskodawcy nie wykazano zmniejszenia ilości działań niepożądanych związanych z GKS.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Nucala finansowaniem w ramach programu lekowego we wskazaniu dotyczącym pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń.

W ramach przeprowadzonej CCA Wnioskodawca dokonał zestawienia kosztów mepolizumabu stosowanego jako terapii dodanej do standardowej opieki ze standardową opieką. Komparator został zdefiniowany jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina) w rocznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami CCA Wnioskodawcy z perspektywy NFZ

a SoC 906,05 PLN

a SoC 1 169,41 PLN.

Ze względu na charakter analizy nie przeprowadzono analizy ceny progowej. W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości MEPO+SoC nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. SoC) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej, wynikającym z dostępnych danych i przyjętej techniki oraz długości horyzontu jest brak dostarczenia danych nt. efektywności kosztowej stosowania mepolizumabu (w porównaniu z przyjętym komparatorem) rozumianej jako terapia przewlekła w omawianej populacji pacjentów z EGPA w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Nucala (mepolizumab) stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie EGPA.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2025 roku.

Podsumowując zestawienie opinii ekspertów z określoną przez Wnioskodawcę liczebnością populacji docelowej, można stwierdzić, iż ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali

Istnieje niepewność co do średniego czasu terapii za pomocą mepolizumabu w ramach UPL, który będzie obserwowany w rzeczywistości i tym samym niepewność, czy horyzont czasowy AWB jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do treści uzgodnionego programu lekowego w kwestiach dotyczących kryteriów włączenia, zakończenia leczenia, dawkowania i badań.

Uwagi analityków Agencji

W wytycznych EULAR 2024 odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako: obniżenie wyniku aktywności choroby i brak nowych objawów choroby. W świetle powyższego można rozważyć dodanie do definicji adekwatnej odpowiedzi zapisu braku nowych objawów choroby.

W ramach dawkowania leku treść programu wskazuje, że zalecana i jednocześnie maksymalna dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie. Biorąc pod uwagę możliwość włączenia do programu pacjentów w wieku 6 lat i powyżej (tj. również pacjentów pediatrycznych), dla których ChPL Nucala definiuje inne dawkowanie leku niż u pacjentów dorosłych, sugeruje się rozważenie dodania zapisu, iż mepolizumab należy dawkować zgodnie z ChPL Nucala.

Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

Z perspektywy klinicznej oraz pacjenta, biorąc pod uwagę, iż niezależnie od umiejscowienia programu dla EGPA oraz kwestii dodania HES do wspólnego programu lekowego, kryteria włączenia i wykluczenia oraz monitorowanie leczenia pozostają niezależnie zdefiniowane dla poszczególnych jednostek chorobowych, brak jest różnic dot. formalnego umiejscowienia programu dla EGPA.

Ze względu na fakt, iż EGPA charakteryzuje się różnorodnymi objawami, w tym astmą/alergicznym nieżytem nosa, eozynofilią obwodową i tkankową oraz zapaleniem naczyń [ACR 2021], warto rozważyć, za opinią prof. dr hab. Kariny Jahnz-Różyk, dodanie do procesu konieczności nadzoru nad leczeniem pacjentów w programie specjalistów z dziedziny pulmonologii i alergologii.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (HAS 2023, PHARMAC 2024, jedną rekomendację negatywną (SMC 2022) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWIG w 2022 r.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2022 roku wskazano, że Nucala (mepolizumab) przynosi poprawę terapeutyczną w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie EGPA.

Dodatkowo odnaleziono projekt warunkowo pozytywnej rekomendacji CADTH 2024 jako warunek kosztowy finansowania leku ze środków publicznych wskazano na obniżenie ceny.

W rekomendacji negatywnej szkockiego konsorcjum (SMC 2022) uznano, że nie można zalecić stosowania MEPO w EGPA w ramach NHSScotland ze względu na to, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył wniosku.

Niemiecki IQWIG w 2022 r. wskazał na brak dowodów potwierdzających dodatkowe korzyści względem odpowiedniej terapii porównawczej. Wyszczególniono, że leczenie mepolizumabem powinno być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu EGPA. MEPO jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuacji leczenia powinna być sprawdzana co najmniej raz w roku. Pacjenci, u których wystąpią zagrażające życiu objawy EGPA, powinni być również oceniani pod kątem konieczności kontynuowania leczenia, ponieważ mepolizumab nie był badany w tej grupie pacjentów. G-BA opublikowało pozytywną rekomendację ws. finansowania MEPO w EGPA.

NICE w 2022 roku wskazał, iż nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania mepolizumabu w ramach NHS w leczeniu EGPA, ze względu na brak przedstawienia dowodów na potrzeby oceny,

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera analizy podstawowej (§5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. W ramach AE Wnioskodawcy przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Biorąc pod uwagę, iż w badaniu MIRRA oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza życia SF-36 na podstawie których możliwe jest określenie wartości dotyczących użyteczności zdrowia, a także oceniano wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, istnieją przesłanki wskazujące na możliwość przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów. Dodatkowo należy zaznaczyć, iż w analizie użyteczności kosztów nie jest konieczne uwzględnienie wpływu stosowanego leczenia na długość życia, jeżeli taki wpływ nie został wykazany w AKL.</p> <p>Agencja również prosi, o wskazanie, czy Wnioskodawca posiada dostęp do nieopublikowanych danych z programu rozszerzonego dostępu, o którym mowa w EPAR Nucala.</p>	NIE	Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§6 ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Jednocześnie zgodnie z abstraktem Khoury 2024 średni czas ekspozycji na mepolizumab w ramach programu wydłużonego dostępu wyniósł 38,5 miesięcy. Należy ustalić średni czas terapii za pomocą mepolizumabu i na tej podstawie określić horyzont czasowy AWB, wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.</p>	NIE	Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bala 2020** Bala MM, Malecka-Massalska TJ, Koperny M, et al. Anti-cytokine targeted therapies for ANCA-associated vasculitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Sep 29;9(9):CD008333. doi: 10.1002/14651858.CD008333.pub2. PMID: 32990324; PMCID: PMC8094990. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32990324/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Bettiol 2021** Bettiol A, Urban ML, Dagna L, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Feb;74(2):295-306. doi: 10.1002/art.41943. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34347947; PMCID: PMC9305132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347947/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Canzian 2021** Canzian A, Venhoff N, Urban ML, et al. French Vasculitis Study Group and the European EGPA Study Group. Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Data From a European Collaborative Study. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Mar;73(3):498-503. doi: 10.1002/art.41534. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33001543. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001543/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Faverio 2018** Faverio P, Bonaiti G, Bini F, et al. Mepolizumab as the first targeted treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review of current evidence and potential place in therapy. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Dec 7;14:2385-2396. doi: 10.2147/TCRM.S159949. PMID: 30573961; PMCID: PMC6292233. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573961/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Kouverianos 2023** Kouverianos I, Angelopoulos A, Daoussis D. The role of anti-eosinophilic therapies in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2023 Jul;43(7):1245-1252. doi: 10.1007/s00296-023-05326-1. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37085573; PMCID: PMC10185576. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37085573/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Masumoto 2023** Masumoto N, Oshikata C, Nakadegawa R, et al. Long-term mepolizumab treatment reduces relapse rates in super-responders with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023 May 13;19(1):40. doi: 10.1186/s13223-023-00801-7. PMID: 37179316; PMCID: PMC10182616. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37179316/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Moiseev 2020** Moiseev S, Bossuyt X, Arimura Y, et al; European EGPA Study Group. International Consensus on ANCA Testing in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 25. doi: 10.1164/rccm.202005-1628SO. Epub ahead of print. PMID: 32584187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32584187/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Pradhan 2019** Pradhan RR, Nepal G, Mandal S. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Pulm Med.* 2019 Mar 3;2019:4376380. doi: 10.1155/2019/4376380. PMID: 30941214; PMCID: PMC6421039. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6421039/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Ramirez 2022** Giuseppe A. Ramirez, Adriana Cariddi, Silvia Noviello, et al. Real-life efficacy and safety of mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; *Clinical Immunology Communications*, Volume 2, 2022, Pages 23-29, ISSN 2772-6134. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772613422000026> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Steinfeld 2019** Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jun;143(6):2170-2177. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.041. Epub 2018 Dec 19. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Jun;147(6):2394. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.023. PMID: 30578883; PMCID: PMC7254609. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578883/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Terrier 2023** Terrier B, Jayne DRW, Hellmich B, et al. EGPA mepolizumab study team. Clinical Benefit of Mepolizumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis for Patients With and Without a Vasculitic Phenotype. *ACR Open Rheumatol.* 2023 Jul;5(7):354-363. doi: 10.1002/acr2.11571. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37312233; PMCID: PMC10349249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37312233/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Tsurikisawa 2021** Tsurikisawa N, Oshikata C, Watanabe M, et al. Clinical Features of Patients with Active Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Successfully Treated with Mepolizumab. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(8):744-756. doi: 10.1159/000514505. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33887721. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33887721/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Ueno 2021** Ueno M, Miyagawa I, Nakano K, et al. Effectiveness and safety of mepolizumab in combination with corticosteroids in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther.* 2021 Mar 16;23(1):86. doi: 10.1186/s13075-021-02462-6. PMID: 33726827; PMCID: PMC7962235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33726827/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Ueno 2022B** Ueno M, Miyagawa I, Aritomi T, et al. Safety and effectiveness of mepolizumab therapy in remission induction therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective study. *Arthritis Res Ther.* 2022 Jun 29;24(1):159. doi: 10.1186/s13075-022-02845-3. PMID: 35768825; PMCID: PMC9241238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35768825/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- Wechsler 2017** Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017 May 18;376(20):1921-1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079. PMID: 28514601; PMCID: PMC5548295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28514601/> [dostęp: 14.10.2024 r.]
- White 2023** White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev.* 2023 Jan;22(1):103219. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103219. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36283646. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36283646/> [dostęp: 14.10.2024 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACR 2021	Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2021 Aug;73(8):1366-1383. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34235884/ [dostęp: 09.09.2024 r.]
CADTH 2024	Canada's Drug Agency CADTH DRAFT Reimbursement Recommendation. Mepolizumab (Nucala). July 2024 https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SX0839_DRAFT_recommendation.pdf [dostęp: 10.09.2024 r.]
Emmi 2023	Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al., Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Nature Reviews Rheumatology, Volume 19, June 2023, 378–393 379. https://www.nature.com/articles/s41584-023-00958-w [dostęp: 09.09.2024 r.]
EULAR 2024	Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, Karadag O, Kronbichler A, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mohammad AJ, Monti S, Mukhtyar CB, Musial J, Price-Kuehne F, Segelmark M, Teng YKO, Terrier B, Tomasson G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne D. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2024;83:30-47. https://europemc.org/article/med/36927642 [dostęp: 09.09.2024 r.]
HAS 2022	Haute Autorité de Santé. SUMMARY mepolizumab NUCALA 100 mg powder for solution for injection, solution for injection in pre-filled syringe and solution for injection in pre-filled pen New indication by the Transparency Committee on 20 April 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/nucala_200422_summary_ct19629.pdf [dostęp: 10.09.2024 r.]
IQWiG 2022	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Mepolizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V https://www.iqwig.de/download/a21-151_mepolizumab_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 10.09.2024 r.]
Pharmac 2024	Summary of decision: mepolizumab for relapsed or refractory EPGA https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/news/summary-of-decision-mepolizumab-for-relapsed-or-refractory-epga [dostęp: 10.09.2024 r.]
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium. mepolizumab 100mg powder for solution for injection, 100mg solution for injection in pre-filled pen and 100mg solution for injection in pre-filled syringe (Nucala®) GlaxoSmithKline UK 8 April 2022 https://scottishmedicines.org.uk/media/6864/mepolizumab-nucala-egpa-non-sub-final-april-2022-for-website.pdf [dostęp: 10.09.2024 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Nucala	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala. Data ostatniej aktualizacji: 16.07.2024 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 09.09.2024 r.]
Klasyfikacja ICD-10 2019	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja 10., wersja online dostępna pod adresem: https://icd.who.int/browse10/2019/en [dostęp: 27.09.24 r.]
Medycyna Praktyczna 2024	Wójcik K., Musiał J., Sznajd J., Goncerz G., Szczeklik A., Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń. Dane z portalu Medycyna Praktyczna (mp.pl): https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9.4 . Data aktualizacji i weryfikacji: 15 lipca 2024 r. [dostęp: 20.09.24 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
orpha.net 2014	Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń. Dane z portalu orpha.net: https://www.orpha.net/pl/disease/detail/183 . Aktualizacja: październik 2014 r. [dostęp: 20.09.24 r.]
Wiatr 2015	Wiatr E., Fijolek J., Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (dawniej zespół Churga - Strauss) - astma z eozynofilią pod specjalnym nadzorem. Alergia; 2015; 1:12-15. http://alergia.org.pl/wp-content/Eozynofilowa-ziarniniakowatosc-z-zapaleniem-naczyn-dawniej-zespol-Churqa-Strauss.pdf [dostęp: 20.09.24 r.]

14. Załączniki

- Zał. 1. Mepolizumab (Nucala) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, październik 2023 (aktualizacja wrzesień 2024).
- Zał. 2. Mepolizumab (Nucala) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Analiza efektywności klinicznej, Warszawa, październik 2023 (aktualizacja wrzesień 2024).
- Zał. 3. Nucala (mepolizumab) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń. Analiza ekonomiczna, Warszawa, październik 2023.
- Zał. 4. Mepolizumab (Nucala) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń. Analiza wpływu na budżet, październik 2023 (aktualizacja wrzesień 2024).
- Zał. 5. Mepolizumab (Nucala) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Odpowiedź na pismo OT.423.1.48.2024.3.DR z dnia 6 września 2024 r.