



## Rekomendacja nr 121/2024

z dnia 5 listopada 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Nucala (mepolizumab)**

**w ramach programu lekowego**

**„Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej**

**ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)” **pod warunkiem** wprowadzenia dodatkowego mechanizmu RSS zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika związane z finansowaniem ocenianej technologii tj. zwrotu poniesionych kosztów leczenia mepolizumabem po przekroczeniu wielkości populacji oszacowanej w analizie wpływu na budżet.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Ocena dotyczy leczenia mepolizumabem pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń. Produkt leczniczy Nucala jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia ciężkiej astmy oraz programu obejmującego leczenie zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.

Na podstawie wyników analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o randomizowane badanie MIRRA, w grupie mepolizumabu (MEPO+SoC) w porównaniu z placebo (PLC+SoC), stwierdzono przewagę w zakresie wyników pierwszorzędowych istotnych klinicznie punktów końcowych tj. większej łącznej liczby tygodni remisji ( $\geq 24$  tyg.: OR=12,80 [95% CI: 2,85; 57,53]) oraz wyższego odsetka uczestników, którzy uzyskali remisję choroby (OR = 15,78 [95% CI: 3,54; 70,43]). Ponadto, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MEPO+SoC i PLC+SoC w zakresie większości analizowanych punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa terapii. Nie stwierdzono natomiast wpływu leczenia MEPO na poprawę jakości życia pacjentów.

Analiza ekonomiczna wykazała, że leczenie produktem Nucala (mepolizumab) jest [redacted] niż postępowanie standardowe (tj. glikokortykosteroidy w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi) w ocenianym wskazaniu. Według analizy kosztów konsekwencji (CCA), [redacted], współczynnik ICER oszacowany względem SoC, wynosi [redacted].

Uwzględniono także, że objęcie refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) we wnioskowanej populacji, zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, będzie

więzało się ze [REDAKTOWANO] wydatków płatnika publicznego [REDAKTOWANO] odpowiednio w kolejnych dwóch latach refundacji (z RSS).

Trzy z czterech odnalezionych rekomendacji refundacyjnych, wydanych w innych krajach były pozytywne w zakresie zasadności finansowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu (HAS, PHARMAC, G-BA).

Wzięto również pod uwagę, że w wytycznych klinicznych zaleca się stosowanie mepolizumabu u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA (EULAR 2024, ACR 2021, Emmi 2023). Jednocześnie aktualnie dostępne leki (rytuksymab, cyklofosfamid) wykorzystywane w terapii EGPA są stosowane off-label.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Nucala (mepolizumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991407148: cena zbytu netto: [REDAKTOWANO]
- Nucala (mepolizumabum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1 ml, kod GTIN: 05909991407018, cena zbytu netto: [REDAKTOWANO]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1167.0, Mepolizumab).

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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.

W Europie zapadalność ocenia się na 0,3-3,7/mln osób, a chorobowość na 10,7-14/mln mieszkańców. Choroba może ujawnić się w każdym wieku, ale w analizowanych grupach średnia wynosi 48 lat.

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem ICD-10: M30.1 Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, w 2023 roku, wyniosła 337 (wszyscy pacjenci w wieku  $\geq 6$  lat).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznaje się standardowe postępowanie obejmujące: glikokortykosteroidy (prednizon) w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina).

Wybór komparatora uznano za zasadny.

Niemniej należy uwzględnić, że cyklofosfamid i rytuksymab (stosowane off label) mogą 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.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Nucala jest produktem leczniczym zawierającym mepolizumab.

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) oceniana technologia jest wskazana m.in. w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA).

Produkt leczniczy Nucala był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach:

- ciężka astma eozynofilowa: rekomendacja negatywna wydana w 2016 roku,
- eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa): pozytywna opinia ws. RDTL wydana w 2019 roku,
- zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa: rekomendacja negatywna wydana w 2024 roku.

Mepolizumab jest aktualnie finansowany w programie B.44 dedykowanym leczeniu astmy oraz w programie B.156 obejmującym leczenie zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Populację docelową we wniosku stanowią pacjenci w wieku  $\geq 6$  lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń.

Do analizy klinicznej włączono jedno główne badanie MIRRA – badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MEPO + SoC w porównaniu z PLC + SoC, u 136 pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postacią EGPA (Wechsler 2017 - publikacja główna, Steinfeld 2019 i Terrier 2023 – dane z analiz post hoc).

W ramach pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu oceniano:

- łączną liczbę tygodni remisji,
- odsetek uczestników, którzy uzyskali remisję zarówno w 36. tygodniu, jak i w 48. tygodniu.

Remisję zdefiniowano jako wynik w skali Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) wynoszący 0 (w skali od 0 do 63, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą aktywność choroby) oraz otrzymywanie prednizolonu lub prednizonu w dawce  $\leq 4,0$  mg przez okres 52 tygodni.

Ocenę wiarygodności badania MIRRA przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ogólne ryzyko błędu oceniono jako niskie, niemniej zwraca się uwagę na wysokie ryzyko błędu dla jednej z domen - związanej z brakiem przedstawienia kompletnych danych dotyczących wyników leczenia.

W ramach oceny rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniono 7 publikacji (głównie badania retrospektywne), dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu, w tym w populacji pacjentów z EGPA (Masumoto 2023, Ramirez 2022, Ueno 2022B, Tsurikisawa 2021, Ueno 2021, Bettiol 2021, Canzian 2021).

Uwzględniono ponadto 6 przeglądów systematycznych obejmujących stosowanie mepolizumabu w analizowanej populacji, które charakteryzowały się wysoką (Bala 2020) i niską (Kouverianos 2023, White 2023, Moiseev 2020, Pradhan 2019, Faverio 2018) jakością wg skali AMSTAR II.

### Skuteczność

#### MIRRA

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą mepolizumabu a placebo w zakresie odsetka pacjentów osiągających łączną liczbę osiągniętych tygodni remisji w czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji (na korzyść MEPO: 24-<36 tyg., ≥36 tyg., ≥ 24 tyg.; na korzyść PLC: 0 tyg.):

- 0 tyg.
  - MEPO: 47,1%, PLC: 80,9%; OR = 0,21 (95% CI: 0,10; 0,45),  $p < 0,001$ ; RD = -0,34 (95% CI: -0,49; -0,19),  $p < 0,001$ ; NNTB = 2,96 (2,04; 5,34);
- 0-12 tyg.
  - różnica nieistotna statystycznie (NS);
- 12-24 tyg.
  - różnica NS;
- 24-<36 tyg.
  - MEPO: 14,7%, PLC: 0,0%; OR=24,59 (95% CI: 1,41; 428,72),  $p = 0,028$ , RD=0,15 (95% CI: 0,06; 0,23),  $p = 0,001$ ; NNTB = 6,80 (4,27; 16,67);
- ≥36 tyg.
  - MEPO: 13,2%, PLC: 2,9%; OR=5,03 (95% CI: 1,05; 24,24),  $p = 0,044$ , [RD=0,10 (95% CI: 0,01; 0,19),  $p = 0,025$ ; NNTB = 9,71 (5,18; 77,28);
- ≥ 24 tyg.
  - MEPO: 27,9%, PLC: 2,9%; OR=12,80 (95% CI: 2,85; 57,53),  $p = 0,001$ , [RD=0,25 (95% CI: 0,14; 0,36),  $p < 0,001$ ; NNTB = 4,00 (2,75; 7,35).

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść mepolizumabu względem placebo w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali remisję zarówno w 36. tygodniu, jak i w 48. tygodniu:

- remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę
  - MEPO: 32,4%, PLC: 2,9%; OR = 15,78 (95% CI: 3,54; 70,43),  $p < 0,001$ ; RD = 0,29 (95% CI: 0,18; 0,41),  $p < 0,001$ ; NNTB = 3,40 (2,43; 5,69);
- remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 7,5 mg/dobę
  - MEPO: 41,2%, PLC: 10,3%; OR = 6,10 (95% CI: 2,43; 15,30),  $p < 0,001$ ; RD = 0,31 (95% CI: 0,17; 0,45),  $p < 0,001$ ; NNTB = 3,24 (2,24; 5,84).

Jakość życia oceniano na podstawie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku w Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MEPO + SoC a PLC + SoC w zakresie efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD) biorąc pod uwagę wszystkie tygodnie badania.

### Opracowania wtórne

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych są spójne z danymi pochodzącymi z badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej.

#### *Skuteczność praktyczna*

Dane rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na skuteczność mepolizumabu głównie w zakresie kontroli objawów choroby, zmniejszenia liczby nawrotów oraz możliwości stosowania niższych dawek GKS.

#### *Bezpieczeństwo*

##### MIRRA

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u większości chorych w obu grupach (MEPO: 97,1%; PLC: 94,1%).

Dla większości analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

##### ChPL Nucala

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.

#### *Ograniczenia*

Nie opublikowano wszystkich wyników badania MIRRA tj. dla punktów końcowych: zmiana 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. Ponadto wnioskodawca przedstawił analizę wyłącznie wybranych wyników dotyczących bezpieczeństwa tj. poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych z badania MIRRA.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono CCA, w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Zestawiono koszty mepolizumabu stosowanego jako terapia dodana do opieki standardowej z kosztami opieki standardowej (tj. stabilne dawki glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi - metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina).

W analizie uwzględniono koszty leków, świadczeń i leczenia nawrotów.

#### Wyniki CCA

##### *Efekty*



##### *Koszty*

Roczny koszt z perspektywy NFZ, przy uwzględnieniu RSS, związany ze stosowaniem MEPO + SoC wynosi [redacted] wyższy niż koszt SoC ([redacted]).

##### *ICER*

Inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów (ICER) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:



Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała zmiany ICER w zakresie od [redacted]

##### *Ograniczenia*

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

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

## **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, zgodnie z AE.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie ze [REDAKTOWANO] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [REDAKTOWANO]
- [REDAKTOWANO]

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

### **Ograniczenia**

Zwraca się uwagę na niepewność co do średniego czasu trwania terapii mepolizumabem w ramach programu lekowego, tym samym nie jest pewne czy horyzont czasowy przyjęty w AWB jest wystarczający.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Z uwagi na wysoki koszt leczenia mepolizumabem zaproponowany instrument dzielenia ryzyka, uznaje się za niewystarczający. [REDAKTOWANO]

### **Uwagi do programu lekowego**

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA i SRP.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W analizie oszacowano, że oszczędności dla NFZ wynikające z wprowadzenia proponowanego mechanizmu racjonalizacyjnego wyniosą [REDAKCYJNE]

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Uwzględniono 3 dokumenty wytycznych dotyczące leczenia pacjentów z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangitis, EGPA) – wytyczne amerykańskie (ACR 2021), europejskie (EULAR 2024) oraz wytyczne specjalistów z zakresu immunologii, nefrologii i medycyny wewnętrznej (Emmi 2023).

Zgodnie z wytycznymi stosowanie mepolizumabu jest zalecane u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA pomimo stosowania leczenia podtrzymującego i/lub leczenia indukującego remisję (EULAR 2024, ACR 2021, Emmi 2023).

W przypadku pacjentów z zagrażającą życiu/narządami chorobą i w leczeniu ciężkiego nawrotu stosuje się glikokortykosteroidy w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem lub rytuksymabem.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, w tym trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2023, PHARMAC 2024, G-BA/IQWIG 2022) i jedną rekomendację negatywną (SMC 2022). Uwzględniono także ocenę korzyści leku przeprowadzoną przez CADTH w 2024 r.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS zwrócono uwagę m.in. na wykazanie wyższości mepolizumabu w porównaniu z placebo w odniesieniu do klinicznie istotnych pierwszorzędowych punktów końcowych oraz zadowalający profil bezpieczeństwa leczenia. Niemniej wg oceny HAS Nucala (mepolizumab) zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną (CAV IV) w ścieżce opieki nad nawracającą lub oporną na leczenie EGPA.

G-BA opublikowało pozytywną rekomendację ws. finansowania MEPO w EGPA. Zaznaczono jednak, że brak jest wystarczających dowodów świadczących o dodatkowej korzyści mepolizumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą (odpowiednią terapią porównawczą jest terapia dostosowana do pacjenta, uwzględniająca nasilenie i przebieg choroby, objawy i fazę leczenia).

W rekomendacji wydanej przez PHARMAC wskazano, że mepolizumab będzie dostępny dla pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie EGPA. Poinformowano o wprowadzeniu zmian w kryteriach kwalifikacji do leczenia obejmujących konieczność wypróbowania jednej z innych finansowanych terapii przez co najmniej trzy miesiące.

Rekomendacja SMC była negatywna z uwagi na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny. Z tego samego powodu NICE wskazało na brak możliwości przeprowadzenia oceny i wydania zaleceń dla mepolizumabu w przedmiotowym wskazaniu.

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Nucala (mepolizumab) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w [REDAKCYJNE] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.07.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2350.2023.16.DGO, PLR.4500.2353.2023.13.DGO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 114/2024 z dnia 28 października 2024 roku w sprawie oceny leku Nucala (mepolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Raport nr OT.423.1.48.2024 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2024 z dnia 28 października 2024 roku w sprawie oceny leku Nucala (mepolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”