



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- 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,

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- wskazane jest dodanie do definicji adekwatnej odpowiedzi dodatkowego zapisu „brak nowych objawów choroby”, zgodnie z definicją odpowiedzi na leczenie w wytycznych EULAR 2024,
- wskazane jest dodanie do zapisu, że „zalecana i jednocześnie maksymalna dawka mepolizumabu wynosi 300 mg i jest podawana podskórnie raz na 4 tygodnie” informacji, iż „dawkowanie leku Nucala u pacjentów pediatrycznych w wieku powyżej 6 lat powinno być zgodne z ChPL”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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. Choroba występuje rzadko, w Europie zapadalność na EGPA

ocenia się na 0,3-3,7/mln osób, a chorobowość na 10,7-14/mln mieszkańców. 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%. Czynnikiem stwarzającym większe ryzyko nawrotu są obecność przeciwciał 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 indukujące remisję postaci ciężkiej (zagrożającej życiu lub czynności narządów) – to glikokortykosteroidy w pulsach i.v. lub p.o. w dużej, możliwie szybko zmniejszanej dawce, zwykle w połączeniu z cyklofosfamidem, ew. rytuksymabem. 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 ~80% chorych.

Obecnie w Polsce pacjenci chorujący na nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowość 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. Leki te podlegają refundacji.

Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego lek Nucala (mepolizumab) stosuje się jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii (SoC) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (EGPA). Terapia ta aktualnie nie jest refundowana we wnioskowanym schorzeniu.

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.

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Nucala (mepolizumab, MEPO) o leczenie eozynofilowej ziarniniakowatości 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 ziarniniakowatości 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.

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

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)”. Lek Nucala otrzymał pozytywne warunkowo stanowisko RP i negatywną rekomendację Prezesa (SRP 54/202411, REK 57/201612 do zlecenia 33/2024 AOTMiT13).

Dowody naukowe

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT MIRRA mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia mepolizumabem (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 potwierdzających skuteczności mepolizumabu w praktyce klinicznej, 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.

W badaniu MIRRA stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej MEPO + SoC vs PLC + SoC w zakresie większości ocenianych parametrów oceny końcowej, jak:

- remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę, dla remisji trwających > 24 tyg. i > 36 tyg.,

- remisja definiowana jako $BVAS=0$ i dawka prednizolonu/prednizonu $\leq 7,5$ mg/dobę, dla remisji trwających > 36 tyg.,
- odsetek uczestników z remisją w 36. i 48. tygodniu,
- odsetek uczestników z remisją w ciągu pierwszych 24. tygodni i utrzymaną remisją do 52. Tygodnia,
- czas do pierwszego nawrotu EGPA,
- liczba uczestników w każdej kategorii średniej dziennej dawki prednizolonu / prednizonu od 48. do 52. tygodnia dla dawek 0 i $>0-4$ mg,
- częstość wszystkich i poważnych nawrotów EGPA w okresie badania.

W grupie stosującej MEPO + SoC vs PLC + SoC krótszy (choć nie uzyskano istotności statystycznej) był czas do pierwszego poważnego nawrotu EGPA (zdefiniowanego jako zdarzenie zagrażające narządom lub życiu lub $BVAS \geq 6$ lub nawrót astmy lub objawów pochodzących z zatok wymagający hospitalizacji).

Nie odnotowano istotnych różnic między grupami, jeśli chodzi o zmianę jakości życia w czasie trwania badania oraz bezpieczeństwo leczenia (tj. dodanie mepolizumabu do standardowego postępowania nie przyczynia się do pogorszenia dotychczasowego profilu bezpieczeństwa).

Odnalezione wytyczne towarzystw naukowych rekomendują stosowanie w 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 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 20224, 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.

Problem ekonomiczny

W ramach przeprowadzonej CCA Wnioskodawca dokonał zestawienia kosztów mepolizumabu stosowanego jako terapii dodanej do standardowej opieki ze standardową opieką. Komparator stanowi 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.

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

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

Główne argumenty decyzji

- *Skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone w badaniach naukowych;*
- *Rekomendacje towarzystw naukowych dotyczące stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu (ACR 2021, Emmi 2023, EULAR 2024);*
- *Jednoznacznie pozytywne opinie ankietowanych ekspertów klinicznych wynikające z ich własnego doświadczenia w stosowaniu leku;*
- *Pozytywne (HAS 2023, PHARMAC 2024) i warunkowo pozytywne (projekt rekomendacji CADTH 2024) rekomendacje refundacyjne innych krajów europejskich.*

Uwaga Rady:

Proponowana cena leku jest zbyt wysoka, a analiza ekonomiczna ma istotne ograniczenia, wobec czego konieczne jest znaczne obniżenie ceny lub

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.48.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)«”, 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 (GSK Services Sp. z o. o.) 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 z późn. zm.) 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. z 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. z 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.).