



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Nucala (mepolizumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych z zespołem hipereozynofilowym
(HES) (ICD-10: D72.11)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.64.2024

Data ukończenia: 9 stycznia 2025 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 (nie dotyczy).

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

Wykaz wybranych skrótów

ADA	Przeciwciała przeciwlkowe (ang. <i>anti-drug antibodies</i>)
ADR	Niepożądane działanie leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
AESI	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	Analiza racjonalizacyjna
ATC	Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BFI	Krótki Inwentarz Zmęczenia (ang. <i>The Brief Fatigue Inventory</i>)
BMI	Indeks masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CEL	Przewlekła białaczka eozynofilowa (ang. <i>chronic eosinophilic leukemia</i>)
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
eCRF	Elektroniczna Karta Obserwacji Pacjenta (ang. <i>Case Report Form</i>)
EGPA	Eozynowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>eosinophilic granulomatosis with polyangitis</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
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>)
EURD	The European Union reference dates
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GTIN	Numer identyfikacji jednostek handlowych (ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HE	Hipereozynofilia
HES	Zespół hipereozynofilowy (ang. <i>Hypereosinophilic syndrome</i>)
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HSCT	Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. <i>haemopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
I-HES	Idiopatyczny zespół hipereozynofilii (ang. <i>idiopathic hypereosinophilia syndrome</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)

IgG1	Immunoglobulina G1
IL	Interleukina
INF	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja <i>intention-to-treat</i>
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
L-HES	Limfocytowy zespół nadmiernej eozynofilii (ang. <i>lymphocytic hypereosinophilia syndrome</i>)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 poz. 686)
LS	Metoda najmniejszych kwadratów
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	Uzyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
M-HES	Mieloidalny zespół nadmiernej eozynofilii (ang. <i>myeloid hypereosinophilia syndrome</i>)
MaRIH	<i>The French Healthcare Network for Rare Immune-Hematological Diseases</i>
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MedDRA	Słownik Medyczny dla Działania Regulacyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MEPO	Mepolizumab
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
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>)
OB	Odczyn Biernackiego
OCS	Doustne kortykosteroidy (ang. <i>oral corticosteroid</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OW NFZ	Oddział Warszawski Narodowego Funduszu Zdrowia
PICOS	P (populacja), I (interwencja), C (komparator), O (wyniki), S (typ badania)
PK	Punkt końcowy
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PRAC	Komitet Europejskiej Agencji Leków odpowiedzialny za ocenę i monitorowanie bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QTc	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 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	Rentgen
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) / Średnia ekspozycja
SE	Błąd standardowy
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	Standardowa opieka (ang. <i>standard of care</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	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.)
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
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	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	33
4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	33
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	40
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	41
4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	42
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności – badanie pierwotne RCT 200622	42
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie pierwotne RCT 200622	48
4.2.3. Wyniki badania fazy przedłużonej	50
4.2.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne	57
4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	58
4.3.1. Informacje na podstawie innych źródeł	58
4.3.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	58

4.3.1.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	58
4.4.	Komentarz Agencji	62
5.	Ocena analizy ekonomicznej	64
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	64
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	64
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	65
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	65
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	66
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	66
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	67
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	68
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	69
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	69
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	69
5.4.	Komentarz Agencji	69
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	70
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	70
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy	70
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	70
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	72
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	73
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	75
6.4.	Komentarz Agencji	75
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	77
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
10.	Kluczowe informacje i wnioski	83
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
12.	Źródła	89
13.	Załączniki	91

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.10.2024
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1037.2024.10.RBO
PLR.4500.1038.2024.6.RBO

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 zespołem hipereozynofilowym (HES) (ICD-10: D72.11)
-

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?

TAK NIE

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 21.10.2024 r., znak PLR.4500.1037.2024.10.RBO PLR.4500.1038.2024.6.RBO (data wpływu do AOTMiT 21.10.2024 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:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem hipereozynofilowym (HES) (ICD-10: D72.11)”.

Ponadto w Zleceniu wystosowano prośbę o ocenę zapisów wskaźników skuteczności terapii w części „Monitorowanie leczenia” uzgodnionego programu lekowego z wnioskowaną terapią, a w przypadku, jeśli nie są one odpowiednie lub wystarczające do oceny skuteczności leku w ramach ww. programu, wskazanie wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

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 15.11.2024 r., znak OT.423.1.64.2024.16.MR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.12.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Nucała (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2024.
- Nucała (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, grudzień 2024.
- Nucała (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Analiza ekonomiczna. Warszawa, grudzień 2024.
- Nucała (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, grudzień 2024.
- Mepolizumab (Nucała) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Odpowiedź na pismo na pismo OT.423.1.64.2024.16.MR z dnia 15.11.2024 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 zespołem hipereozynofilowym (HES) (ICD-10: D72.11)
Kryteria kwalifikacji	<p>W ramach programu lekowego udostępnia się terapię:</p> <ol style="list-style-type: none"> mepolizumabem, <p>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; rozpoznanie zespołu hipereozynofilowego (HES) na podstawie wywiadu hipereozynofilii przebiegającej z uszkodzeniem lub dysfunkcją ≥ 1 narządu pod warunkiem wykluczenia innych potencjalnych przyczyn uszkodzeń, przy czym do rozpoznania hipereozynofilii konieczne jest udokumentowanie w przeszłości lub w momencie przeprowadzenia badania kwalifikującego co najmniej jednego poniższych: <ol style="list-style-type: none"> bezwzględna liczba eozynofiliów >1500 komórek/μl we krwi obwodowej w dwóch badaniach w odstępie co najmniej jednego miesiąca <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> potwierdzenie tkankowej eozynofilii na podstawie co najmniej jednego z następujących: <ul style="list-style-type: none"> w badaniu szpiku kostnego odsetek eozynofiliów $>20\%$ wszystkich komórek jądrzastych rozległy (w opinii patologa) naciek eozynofilowy w badaniu wycinka tkanki wyraźne odkładanie się białek ziarnistości eozynofiliów w badaniu wycinka tkanki; niewystarczająca kontrola HES definiowana jako wystąpienie co najmniej dwóch zaostrzeń HES w ostatnim roku, z liczbą eozynofiliów ≥ 1000 kom./μl w momencie kwalifikacji albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do leczenia w programie. Zaostrzenie rozpoznaje się na podstawie nasilenia objawów HES lub ≥ 2-krotnego zwiększenia liczby eozynofiliów wymagającego zwiększenia dawki systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia dawki/dodania leków cytotoksycznych lub immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu HES; wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału; wcześniejsze leczenie HES obejmujące prednizon lub jego ekwiwalent w dawce ≥ 10 mg/d z lub bez leków cytotoksycznych czy immunosupresyjnych przez co najmniej 4 tygodnie; wykluczenie przewlekłej białaczki eozynofilowej (CEL) oraz nowotworów mieloidalnych z eozynofilią na podstawie badań cytogenetycznych i molekularnych (<i>FIP1L1-PDGFR</i>);

	<p>7) wykluczenie przewlekłej białaczki eozynofilowej (CEL) oraz nowotworów mieloidalnych z eozynofilią na podstawie biopsji aspiracyjnej lub trepanobiopsji szpiku jako badań opcjonalnych (do decyzji lekarza prowadzącego);</p> <p>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);</p> <p>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. W przypadku przerwy w leczeniu dłuższej niż 6 miesięcy chory wymaga ponownej kwalifikacji do programu.</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.
Kryteria wyłączenia	<p>1) nieskuteczność leczenia definiowana jako wystąpienie zaostrzeń choroby przez okres przynajmniej 3 miesięcy w obserwacji 12-miesięcznej. Zaostrzenie rozumiane jest jako:</p> <p>a) udokumentowane, związane z HES pogorszenie objawów klinicznych wymagające zwiększenia podtrzymującej dawki kortykosteroidów o co najmniej 10 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę przez ≥ 5 dni lub zwiększenie/dodanie jakiegokolwiek terapii cytotoksycznej lub immunosupresyjnej w HES;</p> <p>2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>3) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą;</p> <p>4) wystąpienie zagrażającej życiu lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>5) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p> <p>Stosowanie mepolizumabu u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku zajścia w ciążę lekarz może zdecydować o zawieszeniu terapii mepolizumabem. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana. Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku.</p>
Dawkowanie	Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórnym raz na 4 tygodnie.
Modyfikacja dawkowania	Sposób podawania, zmniejszenie dawki oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL lub przyjętą praktyką kliniczną.
Kontynuacja leczenia w warunkach domowych	<p>Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty monitorujące w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe.</p> <p>Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego.</p> <p>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.</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.</p>
Badania przed kwalifikacją do programu	<p>1) morfologia krwi z rozmazem, w tym ocena eozynofili;</p> <p>2) aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>4) stężenie kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>5) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>6) echokardiografia serca (wynik ważny do 1 miesiąca przed kwalifikacją);</p> <p>7) stężenie troponiny sercowej oraz NT-proBNP w surowicy krwi;</p> <p>8) RTG lub TK klatki piersiowej (wynik ważny do 1 miesiąca przed kwalifikacją);</p> <p>9) USG lub TK jamy brzusznej;</p> <p>10) spirometria;</p> <p>11) biopsja aspiracyjna lub trepanobiopsja szpiku kostnego, jeśli dotyczy (wynik ważny do 1 miesiąca przed kwalifikacją);</p> <p>12) badanie ogólne moczu;</p>

	<p>13) konwencjonalne badanie cytogenetyczne oraz badanie PCR na obecność rearanżacji FIP1L1-PDGFRα (możliwe wykorzystanie badań wykonanych wcześniej);</p> <p>14) badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie przyczyn reaktywnej hipereozynofilii;</p> <p>15) ocena stanu sprawności wg skali ECOG;</p> <p>16) test ciąży (u kobiet w wieku rozrodczym) wykonany nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku.</p>
Monitorowanie leczenia mepolizumabem	<p>Po 32 i 52 tygodniu od pierwszego podania substancji czynnej oraz każdym kolejnym 32 tygodniu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi z rozmazem, w tym ocena eozynofilii; 2) aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy krwi; 5) stężenie kreatyniny w surowicy krwi; 6) elektrokardiogram (EKG); 7) echokardiografię serca (jeśli była dysfunkcja przy kwalifikacji do programu wskazująca na zajęcie narządowe); 8) stężenie troponiny sercowej oraz NT-proBNP w surowicy krwi (jeśli było nieprawidłowe przy kwalifikacji do programu); 9) spirometrię; 10) badanie ogólne moczu; 11) RTG lub TK klatki piersiowej (jeśli były zmiany przy kwalifikacji do programu wskazujące na zajęcie narządowe); 12) USG lub TK jamy brzusznej (jeśli były zmiany przy kwalifikacji do programu wskazujące na zajęcie narządowe); 13) ocenę stanu sprawności wg skali ECOG; 14) ocenę skuteczności zastosowanej terapii na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) braku pogorszenia objawów klinicznych; b) braku konieczności zwiększenia podtrzymującej dawki kortykosteroidów o co najmniej 10 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę przez 5 dni lub braku konieczności zwiększenia dawki lub dodania leków cytotoksycznych lub immunosupresyjnych.
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 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 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-authorized-presentations/nucala-epar-all-authorized-presentations_en.pdf [dostęp: 18.12.2024 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: 1 grudnia 2015 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 sierpnia 2020 r.</p> <p>Rozszerzenie wskazań dla Nucala (mepolizumab) o zespół hipereozynofilowy (ang. hypereosinophilic syndrome, HES): 12 listopad 2021 r. (data decyzji wydana przez Komisję Europejską)².</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Ciężka astma eozynofilowa</u></p> <p>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></p> <p>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>

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.]

	<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 podejmie 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 półpaśca 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 półpaśca 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.

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.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem hipereozynofilowym (HES) (ICD-10: D72.11)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1167.0, Mepolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Nucala (mepolizumab, MEPO) o leczenie dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES). Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Nucala definiowane jest poprzez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego.

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.

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.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka (RSS) [REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

D72.11 Zespół hipereozynofilowy⁵

D47.5 Przewlekła białaczka eozynofilowa (zespół hipereozynofilowy)⁶

HES jest chorobą rzadką⁷.

Definicja

Hipereozynofilia (HE) to występowanie eozynofilii we krwi obwodowej $>1\ 500/\mu\text{l}$. Mogą jej towarzyszyć nacieki eozynofili w tkankach – hipereozynofilia tkankowa; w przypadku uszkodzeń narządowych używa się pojęcia „zespół hipereozynofilowy” (HES). HE/HES może mieć charakter nienowotworowy (reaktywny, wrodzony lub idiopatyczny) albo nowotworowy (HES_N, 5–15% przypadków, m.in. przewlekła białaczka eozynofilowa [CEL]).

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

W chwili rozpoznania choroby zwykle nie mają żadnych dolegliwości.

1. Objawy ogólne: zmęczenie, gorączka i poty, brak łaknienia, utrata masy ciała.
2. Objawy ze strony układu krążenia (u ~20%): wynikają z martwicy i włóknienia mięśnia sercowego i wsierdza (prowadzących do kardiomiopatii restrykcyjnej) oraz powstawania skrzeplin przyściennych w jamach serca; ciężkość choroby serca nie koreluje wyraźnie ze stopniem eozynofilii we krwi – objawy niewydolności serca, objawy niedomykalności zastawek, głównie mitralnej i trójdzielnej, zaburzenia rytmu i przewodzenia, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żył i tętnicze.
3. Objawy ze strony płuc (u ~50%): wynikają z nacieków eozynofilowych w płucach, włóknienia płuc, niewydolności serca lub zatorowości płucnej – przewlekły, suchy kaszel, duszność, świsty i trzeszczenia.
4. Objawy skórne (u ~60%): obrzęk naczyń ruchomy, rumień, pokrzywka, grudki i guzki podskórne, świąd skóry, wyprysk, owrzodzenia.
5. Objawy ze strony przewodu pokarmowego (u ~30%): wynikają z owrzodzeń błony śluzowej, krwawienia, perforacji, eozynofilowego zapalenia żołądka lub jelit – biegunka, ból brzucha, nudności i wymioty.
6. Objawy neurologiczne (u ~55%): objawy encefalopatii (zmiany zachowania, zaburzenia pamięci, ataksja), zatory mózgowie (najczęstsze), objawy polineuropatii obwodowej.
7. Inne: powiększenie wątroby lub śledziona (w HES_N), ból mięśni i stawów (wywołany uwalnianiem cytokin prozapalnych przez eozynofile), zaburzenia widzenia (wynikające z zakrzepicy naczyń siatkówki), powiększenie węzłów chłonnych w większości przypadków wariantu limfocytowego HES (L-HES).
8. Przebieg naturalny HES: nieleczony HES prowadzi do zgonu 80% chorych w ciągu 2 lat.

Postępowanie diagnostyczne

1. U każdego chorego z eozynofilią: badanie podmiotowe i przedmiotowe, morfologia krwi obwodowej z oceną cytologiczną rozmazu, LDH i fosfataza zasadowa, badania biochemiczne czynności nerek i wątroby, OB, CRP, witamina B12, elektrolity (w tym wapń i fosfor), elektroforeza białek surowicy.
2. U chorych z HES lub przetrwałą HE: badanie FIP1L1-PDGFR z krwi, tryptaza (przy podejrzeniu CEL lub mastocytozy).
3. U chorych z ujemnym wynikiem badania FIP1L1-PDGFR lub podejrzeniem nowotworu układu krwiotwórczego: badania szpiku, badanie immunofenotypowe limfocytów krwi obwodowej i szpiku, badanie klonałności receptorów komórek T (TCR), inne w zależności od podejrzonej etiologii.
4. Badania służące do oceny uszkodzeń narządowych: EKG, RTG i/lub TK klatki piersiowej, echokardiografia, troponina sercowa, badania czynnościowe układu oddechowego.

⁵ <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/D50-D89/D70-D77/D72-/D72.11> [dostęp: 08.01.2025 r.]

⁶ <https://remedium.md/icd10/nowotwory-in-situ/inne-nowotwory-o-niepewnym-lub-nieznany-m-charakterze-tkanki-limfatycznej-ukladu-krwiotworczego-i-tkanek-pokrewnych> [dostęp: 08.01.2025 r.]

⁷ <https://choroby-rzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/168956> [dostęp: 08.01.2025 r.]

Leczenie

1. Chorzy bez zmian narządowych nie wymagają szybkiej cytoredukcji. Przeprowadź szczegółową diagnostykę i zastosuj leczenie przyczynowe w przypadku wtórnej HE. W przypadku niewyjaśnionej eozynofilii (zwłaszcza utrzymującej się >4 mies.) sugeruje się empiryczne leczenie albendazolem.
2. Chorzy z genem FIP1L1-PDGFR α lub z rearanżacją genu PDGFRB: imatynib (Glivec, Imatinib Accord, Imatinib Teva, Meaxin, Nibix) U chorych z zajęciem serca przez pierwsze 7–10 dni leczenia imatynibem stosuj GKS w celu uniknięcia pogorszenia czynności serca spowodowanego masywnym uwalnianiem toksycznych białek z ziarnistości eozynofiliów.
3. Chorzy z eozynofilią w przebiegu nowotworu układu krwiotwórczego: leczy się chorobę podstawową, a w przypadku objawów HES (uszkodzeń narządowych) należy dołączyć GKS.
4. HES bez rearanżacji PDGFR α i PDGFRB: GKS np. prednizon (Encorton) 1 mg/kg mc. do czasu zmniejszenia liczby eozynofiliów do wartości prawidłowych i ustąpienia objawów, następnie powoli zmniejszaj dawkę do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. W reaktywnym HES → leczyć chorobę podstawową.
5. HES oporny na GKS lub steroidozależny: mepolizumab (preferowany lek 2. linii), hydroksymocznik (Hydroxycarbamid Teva, Hydroxyurea–Medac), pegylowany IFN- α s.c. (Pegasys), imatynib (może być skuteczny w części przypadków z cechami mieloproliferacji), inne leki cytostatyczne i immunosupresyjne; w razie nieskuteczności → leczenie eksperymentalne albo allo-HCT.

Monitorowanie

Morfologia krwi (liczba eozynofiliów powinna wynosić <500/ μ l, po uzyskaniu odpowiedzi co 3 mies.), badania odpowiednie dla zmian narządowych (co 12 mies.). U stabilnych klinicznie chorych z niewyjaśnioną HE powtórz badanie morfologii krwi po 1–3 mies.

Rokowanie

Większość chorych z idiopatycznym HES dobrze odpowiada na leczenie GKS, a chorzy oporni na GKS reagują na pozostałe ww. sposoby leczenia (odsetek 5-letnich przeżyć do 90%). U chorych na CEL z obecnością genu FIP1L1-PDGFR α odpowiedź na leczenie imatynibem jest bardzo dobra. Rokowanie w klonalnym HES bez fuzji genów kinaz tyrozynowych jest niekorzystne.

Źródła: Medycyna Praktyczna 2024 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.9>. [dostęp: 08.01.2025 r.]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA podjęto próbę uzyskania danych na temat liczby pacjentów w Polsce z rozpoznaniem ICD-10: D47.5 lub D72.11. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono danych dot. pacjentów, którym przypisano ww. kody ICD-10. Następnie na podstawie udostępnionej Agencji bazy danych NFZ odnaleziono dane dot. szerszego wskazania wg ICD-10: D72.1 Eozynofilia. Szczegóły poglądowo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem eozynofilia (ICD-10: D72.1) w okresie 2014 r. – 2023 r. [baza SWIAD]

Pacjenci (unikalne numery id)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: D72.1	< 18 lat	517	743	943	1196	1347	1680	1679	2980	3559	4717
	≥ 18 lat	635	764	908	1021	1207	1395	1221	1690	1981	2593
	Ogółem	1151	1505	1850	2216	2554	3075	2900	4668	5539	7304

Eksperci 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 5. 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
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Helbig Kierownik Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku				
Dorośli pacjenci z zespołem hipereozynofilowym (HES) rozpoznanym na podstawie wywiadu hipereozynofilii przebiegającej z uszkodzeniem lub dysfunkcją ≥ 1 narządu pod warunkiem wykluczenia innych potencjalnych przyczyn uszkodzeń (...) oraz z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym (HES) definiowanym jako wystąpienie co najmniej dwóch zaostrzeń HES w ostatnim roku, z liczbą eozynofili ≥ 1000 kom./ μ l w momencie kwalifikacji albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do leczenia w PL (...)*	30-40 osób	5-7 osób	Do 30%	<i>Brak danych epidemiologicznych w Polsce, szacunki własne</i>

PL –program lekowy

*Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 05.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie zaleceń dotyczących postępowania w przypadku zespołu hipereozynofilowego (ang. hypereosinophilic syndrome, HES).

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- Agency for Healthcare Research and Quality, <https://www.ahrq.gov/>;
- American Society of Hematology, <https://www.hematology.org/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/en>;
- British Society for Haematology, <https://b-s-h.org.uk/>;
- European Hematology Association, <https://ehaweb.org/>;
- Guidelines International Network, <https://g-i-n.net/>;
- International Society of Hematology, <https://www.ishworld.org/>;
- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, <https://pthit.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, <https://ptohd.pl/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/>;
- Society of Hematologic Oncology, <https://www.sohoonline.org/>;
- Trip database, <https://www.tripdatabase.com/>;
- World Health Organization, <https://www.who.int/>.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google i Google Scholar, używając haseł: „hypereosinophilic syndrome”, „HES”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus”, „zespół hipereozynofilowy” „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 6 dokumentów, w których omówiono leczenie pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (ang. hypereosinophilic syndrome, HES) – wytyczne polskie (Kuna 2024, PTOK 2020), europejskie (MARIH 2023, BSH 2017) oraz międzynarodowe (WHO 2024, NCI 2024).

Stanowisko dotyczące stosowania mepolizumabu przedstawiono we wszystkich powyżej przedstawionych wytycznych klinicznych, z wyjątkiem zaleceń NCI 2024.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

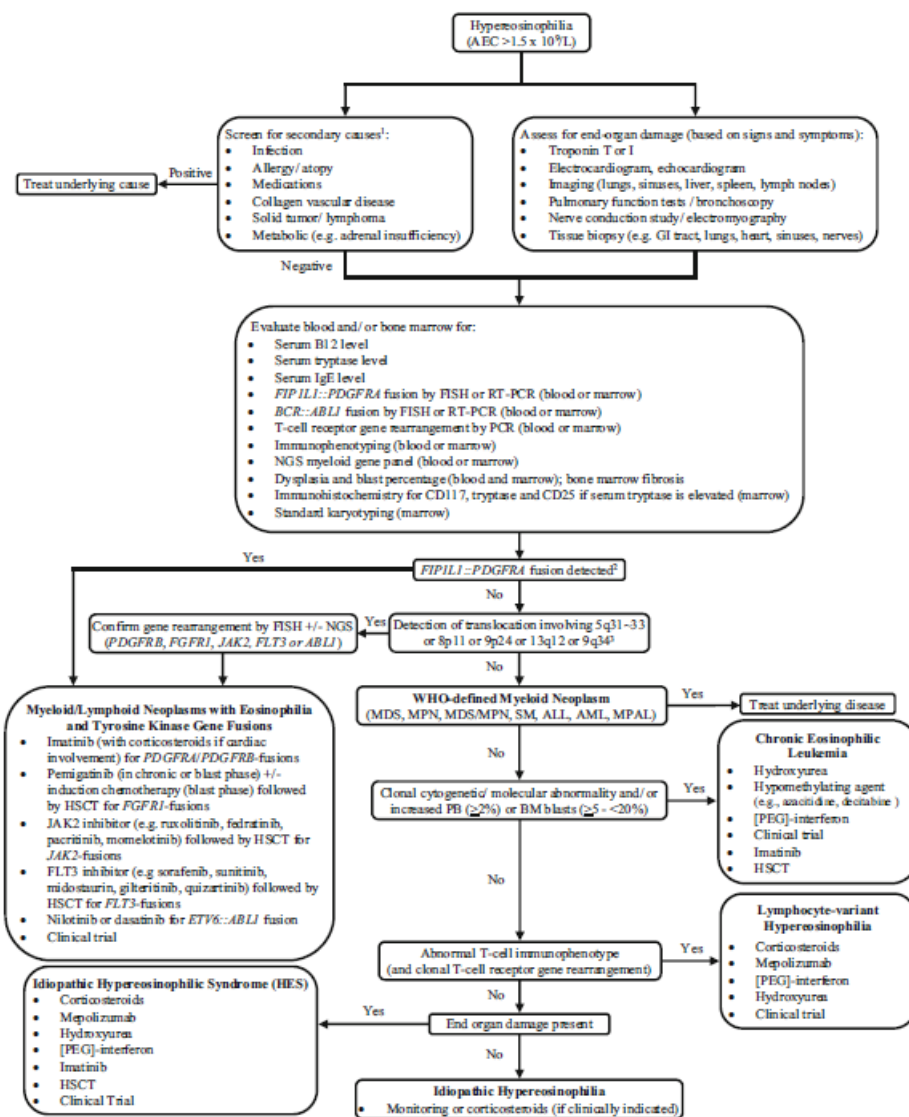
Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Kuna 2024 (Polska)	<p>Zalecenia dot. chorób hipereozynofilowych – diagnoza i podejście terapeutyczne – praktyczne stanowisko polskiej grupy roboczej</p> <p>(..) Inny bardziej szczegółowy podział zespołów hipereozynofilowych z uwzględnieniem etiologii, dzieli HES na 6 wariantów. Taki podział ma uzasadnienie ze względu na implikacje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mieloproliferacyjny; • limfocytarny; • nakładający się HES; • towarzyszący HES (należy podkreślić, że jest tu EGPA); • rodzinny HES; • idiopatyczny HES. <p>Należy rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego oraz fenotypowanie limfocytów za pomocą cytometrii przepływowej w celu wykluczenia pierwotnych zaburzeń hematologicznych w przypadkach, gdy liczba eozynofili we krwi obwodowej przekracza 5 000/μL, występują jakiegokolwiek nieprawidłowości w badaniu morfologii krwi, limfadenopatia, hepatosplenomegalia, podwyższony poziom witaminy B12 lub tryptazy w surowicy. Na tym etapie należy rozważyć: (...)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • mieloidalny zespół nadmiernej eozynofilii (M-HES) – zazwyczaj diagnozowany u mężczyzn; diagnoza wymaga biopsji szpiku kostnego oraz oceny patologicznych genów fuzyjnych, takich jak FIP1L1-PDGFRα/B, FGFR1, JAK2 oraz FLT3/ABL1 w komórkach krwi obwodowej lub szpiku kostnego; • limfocytowy zespół nadmiernej eozynofilii (L-HES) – nieprawidłowe fenotypowanie limfocytów za pomocą cytometrii przepływowej (np. obecność komórek T CD3-/CD4+ CD8+ lub komórek T CD3+/CD4- CD8-). <p>Jeśli przyczyna hipereozynofilii pozostaje niejasna, należy rozważyć diagnozę idiopatycznego zespołu hipereozynofilii (I-HES). (...) Jednak w praktyce klinicznej największym wyzwaniem jest różnicowanie EGPA i I-HES. Stwierdzenie grupy roboczej mogłoby pomóc klinicytom w tym zakresie oraz w doborze terapii, ponieważ nowy biologiczny lek oszczędzający glikokortykosteroidy (mepolizumab) został zatwierdzony do leczenia tych chorób, a inny (benralizumab) jest obecnie w trakcie badań klinicznych. Oba leki działają na patogenezę choroby, tj. przeciwko IL-5.</p> <p><u>Leczenie HES</u></p> <div data-bbox="411 613 1394 1160" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">Zespół hipereozynofilowy (HES)</p> <pre> graph TD HES[Zespół hipereozynofilowy (HES)] --> M-HES[Mieloproliferacyjny zespół hipereozynofilowy (HES)] HES --> L-HES[Limfocytarny zespół hipereozynofilowy (HES)] HES --> I-HES[Idiopatyczny zespół hipereozynofilowy (HES)] M-HES --> M_T["inhibitory kinazy tyrozynowej, np. imatinib lub hydroksyurea z lub bez doustnych GKS"] L-HES --> L_T["Interferon α z lub bez doustnych GKS"] I-HES --> I_T["doustne GKS w wysokiej dawce + alternatywnie, 1–3 pulsły dożyłne metyloprednizolonu 1 gram"] I_T --> I_R[remisja] I_T --> I_NR[bez remisji] I_R --> I_R_T["modyfikacja dawkowania doustnych GKS do około 7,5 mg"] I_NR --> I_NR_T["mepolizumab z lub bez doustnych GKS"] I_R_T --> I_R_T_U[utrzymanie remisji] I_R_T --> I_R_T_N[nawroty] I_NR_T --> I_NR_T_U[utrzymanie remisji] I_NR_T --> I_NR_T_N[nawroty] I_NR_T_N --> I_NR_T_N_T["mepolizumab z lub bez doustnych GKS"] </pre> </div> <p>M-HES i L-HES wymagają różnych podejść terapeutycznych i powinny być leczone przez zespół interdyscyplinarny, w tym hematologa, zazwyczaj przy użyciu terapii celowanej, leków cytoredukcyjnych, doustnych GKS oraz opieki wspomagającej w przypadku zaangażowania narządów, szczególnie serca i płuc. W związku z tym niniejsze wytyczne odnoszą się do leczenia niemieloidalnego HES, w przypadku którego przez wiele lat standard leczenia obejmował GKS oraz terapię cytotoksyczną/immunosupresyjną, podobnie jak w przypadku M-HES. Jednak brak jest wiarygodnych danych na temat skuteczności cytotoksycznej/immunosupresyjnej w tej postaci choroby. Dlatego nie zaleca się standardowego stosowania leków cytotoksycznych lub immunosupresyjnych, takich jak hydroksyurea, azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat i cyklofosfamid w I-HES, szczególnie gdy weźmie się pod uwagę ich istotne działania niepożądane, podobnie jak długotrwałe stosowanie wysokich dawek GKS.</p> <p>Jednak w przypadku pacjentów z aktywną chorobą i ciężkimi manifestacjami zagrożenia organów lub życia, gdy nie jest możliwe rozróżnienie między I-HES a EGPA, zaleca się podejście terapeutyczne odpowiednie dla EGPA.</p> <p>Dla pacjentów z nowo występującym i aktywnym I-HES, który nie spełnia kryteriów EGPA, zaleca się początkową terapię wysoką dawką systemowych GKS. W szczególnie ciężkich przypadkach leczenie można rozpocząć od 1–3 dożylnych pulsów 1 g metyloprednizolonu (zgodnie z zaleceniami klinicznymi), a następnie przejść na doustne GKS i stopniowo zmniejszać do 7,5 mg prednizonu (lub ekwiwalentu) lub mniej przez 4–5 miesięcy leczenia. Jeśli choroba nawrotowa wystąpi podczas zmniejszania dawki GKS lub jest oporna na GKS, zaleca się dodanie mepolizumabu do doustnych GKS. Mepolizumab wykazał skuteczność w leczeniu opornej i nawrotowej HES (z wykluczeniem HES mieloproliferacyjnego) w badaniach RCT. W przypadku HES zalecana dawka wynosi 300 mg co 4 tygodnie. Taka terapia jest możliwa w Polsce tylko w ramach dostępu awaryjnego do technologii lekowych (RDTL) za zgodą Narodowego Funduszu Zdrowia. Mepolizumab, z lub bez doustnych GKS w niskiej dawce, jest również zalecany w terapii podtrzymującej w HES.</p> <p>Również inne biologiczne leki, szczególnie anty-IL-5, zostały zgłoszone w danych z rzeczywistego życia jako skuteczne w HES; jednak nie zostały one zatwierdzone z powodu braku badań RCT.</p> <p>HES, podobnie jak EGPA, jest chorobą ogólnoustrojową i wymaga współpracy wielu specjalistów, w tym pulmonologów, laryngologów, nefrologów, reumatologów, kardiologów i neurologów, w celu optymalizacji leczenia objawowego zaatakowanych narządów.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy oświadczają, że nie zachodzi u nich żaden konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p>Zalecenia dot. nowotworów mieloidalnych i limfoidalnych przebiegających z eozynofilią</p> <p><u>Leczenie HES:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: kortykosteroidy (1 mg/kg mc.); • II linia: hydroksykarbamid lub interferon α; • III linia: imatynib, kladrybina, etopozyd, winkrystyna, badania kliniczne (np. mepolizumab czy alemtuzumab), przeszczepieniem allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. <p>W przypadku zdefiniowania molekularnego zespołu hipereozynofilowego leczenie ma charakter celowany z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych, w pozostałych sytuacjach lekiem z wyboru pozostają kortykosteroidy. W sytuacji wyczerpania standardowych opcji terapeutycznych do rozważenia pozostaje przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>
Wytyczne zagraniczne	
NCI 2024 (międzynarodowe)	<p>Zalecenia dot. leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych – wersja dla pracowników służby zdrowia</p> <p>Aby postawić diagnozę CEL, powinny istnieć dowody na klonalność eozynofili lub wzrost liczby blastów we krwi lub szpiku kostnym. Jednak w wielu przypadkach nie można udowodnić klonalności eozynofili, w tej sytuacji, jeśli nie ma wzrostu liczby komórek blastycznych, preferowane jest rozpoznanie idiopatycznego zespołu hipereozynofilowego (HES). Ze względu na trudności w odróżnieniu CEL od HES, prawdziwa częstość występowania tych chorób jest nieznana, chociaż są one rzadkie. U około 10% pacjentów eozynofilia jest wykrywana przypadkowo.</p> <p>Leczenie HES obejmuje stosowanie kortykosteroidów, środków chemioterapeutycznych (np. hydroksykarbamid, cyklofosfamid lub winkrystyny) i interferonu alfa.</p> <p>Doniesienia o przypadkach sugerują, że u pacjentów z HES, u których nie wystąpiła odpowiedź na konwencjonalne leczenie, mogą wystąpić objawy reakcji na imatinib mesylan.[C3] Imatinib mesylan działa jako inhibitor nowej kinazy tyrozynowej fuzji FIP1L1::PDGFRA, która powstaje w wyniku śródmiąższowej delecji chromosomowej.[C3] Wykazano, że HES z translokacją kinazy tyrozynowej fuzji FIP1L1::PDGFRA reaguje na małe dawki imatynibu mesylanu.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> C3 - Seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym próby z przypadkami niekolejnymi, z punktem końcowym wskaźnika odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3 - RCT (podwójnie zaślepione lub nie) z punktem końcowym jakości życia, który jest dobrze zebrany, klinicznie znaczący i starannie oceniony.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>
WHO 2024 (międzynarodowe)	<p>Zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia i Międzynarodowego Konsensusu Klasyfikacji Zaburzeń Eozynofilowych – aktualizacja z 2024 roku w sprawie diagnozy, stratyfikacji ryzyka i leczenia</p> <p>Celem terapii jest ograniczenie uszkodzeń narządów wywołanych przez eozynofile.</p> <p><u>Kryteria diagnostyczne I-HES (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrzymująca się hipereozynofilia (liczba eozynofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i $\geq 10\%$ eozynofili); • Uszkodzenie/dysfunkcja narządów przypisywana eozynofilii/naciekaniu tkanek przez eozynofile; • Wykluczenie reaktywnej eozynofilii, wariantu limfocytarnego HES, CEL, MLN-eo-TK, innego nowotworu mieloidalnego.

Algorytm diagnostyki i leczenia chorób eozynofilowych



¹Including rare conditions (e.g. familial hyper IgE syndrome, Omenn syndrome, episodic angioedema with eosinophilia, eosinophilic myalgia syndrome)

²Alternative PDGFRα fusion genes can be inferred by cytogenetically visible translocations involving 4q12

³ETV6::ABL1 (involving 9q34 (ABL1 gene)) is commonly cryptic

AML: acute myeloid leukemia; ALL: acute lymphoblastic leukemia/lymphoma; FISH: fluorescence in-situ hybridization; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; MPAL: mixed phenotype acute leukemia; MDS: myelodysplastic syndrome; MPN: myeloproliferative neoplasm; NGS: next-generation sequencing; SM: systemic mastocytosis

FIGURE 1 Diagnostic and treatment algorithm of eosinophilic disorders.

Leczenie HES i CEL (kortykosteroidy)

W przypadku pacjentów ze ściśle zdefiniowanym HES (np. wykluczenie wszystkich innych możliwych przyczyn HE), kortykosteroidy (np. prednizon 1 mg/kg) stanowią podstawę terapii i są skuteczne w szybkim zmniejszeniu liczby eozynofili. Empiryczne leczenie *Strongyloides stercoralis* (np. iwermektyną) można rozważyć w odpowiednim kontekście klinicznym, podczas gdy oczekuje się na badanie przeciwciał w surowicy, aby zapobiec zespołowi hiperinfekcji wywołanemu sterydami i rozsianej chorobie. Terapia sterydowa może być skomplikowana przez działania niepożądane u pacjentów wymagających długotrwałego leczenia w celu stłumienia eozynofili i uszkodzenia narządów. Przy kontroli objawów i zmniejszeniu liczby eozynofili poniżej 1,5 10⁹/l, kortykosteroidy można zazwyczaj stopniowo zmniejszać. Nawrót objawów, oznaki uszkodzenia narządów i/lub znaczny wzrost liczby eozynofili przy dawce prednizonu >10 mg dziennie jest wskazaniem do dodania innych leków.

Leczenie HES i CEL (hydroksykarbamid)

Hydroksykarbamid jest skutecznym lekiem pierwszego rzutu w HES, który można stosować w połączeniu z kortykosteroidami lub u pacjentów nieodpowiadających na leczenie sterydami. Typowa dawka początkowa wynosi 500–1000 mg na dobę.

Leczenie HES i CEL (interferon-α)

Interferon-α (IFN-α) może powodować remisje hematologiczne i cytogenetyczne u pacjentów z HES i CEL opornych na inne terapie, w tym prednizon i/lub hydroksykarbamid lub może być stosowany w połączeniu z kortykosteroidami jako środek oszczędzający sterydy u osób wymagających wyższych dawek prednizonu. Niektórzy zalecają jego stosowanie jako początkowej terapii tych zaburzeń. Działania niepożądane krótko i dłużej działających formułacji IFN-α są zwykle zależne od dawki i mogą obejmować zmęczenie i objawy grypopodobne, transaminazę, cytopenię,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>depresję, niedoczynność tarczycy i neuropatę obwodową. W przeciwieństwie do hydroksykarbamidu, który jest teratogenem, IFN-α jest uważany za bezpieczny w czasie ciąży.</p> <p>Obserwowano korzyści hematologiczne w przypadku leków drugiej i trzeciej linii, w tym winkrystyny, cyklofosfamid i etopozytu. Zgłaszano również reakcje na 2 chlorodeoksyadenozynę w monoterapii lub w skojarzeniu z cytarabiną i cyklosporyną-A w HES, ze wskaźnikiem przerwania leczenia wynoszącym 82% w przypadku cyklosporyny-A w jednej serii z powodu złej tolerancji. Przypadkowo stwierdzono, że deksamipeksol (doustny syntetyczny aminobenzotiazol) zmniejsza AEC poprzez nieznaną mechanizm w badaniu fazy 3 stwardnienia zanikowego bocznego. (...) Aby potwierdzić powyższe ustalenia, konieczne jest przeprowadzenie większego, kontrolowanego placebo badania deksamipeksolu w HES.</p> <p>W wybranych przypadkach pacjenci z CEL lub HES mogą odnieść korzyści ze stosowania imatinibu, zwykle podawanego w większych dawkach (> 400 mg na dobę). Jednak odpowiedzi hematologiczne w tej grupie są zazwyczaj częściowe, krótkotrwałe i mogą odzwierciedlać mielosupresję związaną z przyjmowaniem leków. Rzadkie kompletne odpowiedzi mogą reprezentować ukryte diagnostycznie mutacje/przegrupowania PDGFRA lub PDGFRB lub inne nieznanne patogenne cele. Zawsze należy brać pod uwagę badania kliniczne z nowymi lekami.</p> <p><u>Podsumowanie</u></p> <p>Kortykosteroidy są silnymi środkami przeciwozynofilowymi o udowodnionej skuteczności w HES i powinny być uważane za leczenie pierwszego rzutu. Hydroksykarbamid może służyć jako skuteczna chemioterapia paliatywna w celu kontrolowania leukocytozy i eozynofilii, ale bez udowodnionej roli w korzystnym zmienianiu naturalnego przebiegu HES lub CEL. Na podstawie ograniczonej opublikowanej literatury, IFN-α wykazał odpowiedzi hematologiczne i odwrócenie uszkodzenia narządów u pacjentów z HES i CEL. Chociaż zwykle stosowany jako środek drugiego rzutu w HES po niepowodzeniu steroidów, IFN-α może być stosowany jako terapia początkowa u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją terapii steroidowej. Optymalna dawka i czas trwania terapii IFN-α w HES nie są znane i zależą od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta.</p> <p><u>Leczenie hipereozynofilii w wariacie limfocytowym</u></p> <p>Kortykosteroidy są lekami pierwszego rzutu u pacjentów z hipereozynofilią, u których zidentyfikowano klonalną populację komórek T o nieprawidłowym immunofenotypie, a inne przyczyny podwyższonej liczby eozynofilii są wykluczone.</p> <p><u>Przeciwciała monoklonalne w leczeniu HES</u></p> <p>Mepolizumab jest zatwierdzony przez FDA dla pacjentów z I-HES oraz wykazał skuteczność w zmniejszaniu ryzyka zaostrzeń i jako terapia oszczędzająca sterydy. Inne podejścia przeciwciał anti-IL-5/anty-IL5 receptor i przeciwciał anti-CD52 do leczenia HES pozostają w fazie badań. Zaangażowanie konkretnych narządów wydaje się wpływać na reakcje na poszczególne leki biologiczne. Po zaprzestaniu terapii korzyści wydają się być krótkotrwałe i istnieje ryzyko nawrotu eozynofilii. Terapia podtrzymująca tymi przeciwciałami jest zazwyczaj wymagana w celu utrzymania reakcji.</p> <p><u>Transplantacja</u></p> <p>Pomimo sukcesu w wybranych przypadkach, rola przeszczepu w HES nie jest dobrze ustalona.</p> <p><u>Opieka wspomagająca i zabiegi chirurgiczne</u></p> <p>Leukafereza może wywołać przejściowe zmniejszenie wysokiej liczby leukocytów i eozynofilii, ale nie jest skuteczną terapią podtrzymującą. Splenektomię wykonywano w przypadku bólu brzucha związanego z hipersplenizmem i zawału śledziony, ale nie jest ona uważana za standardowe leczenie. Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplytkowe wykazały zmienną skuteczność w zapobieganiu nawracającej chorobie zakrzepowo-zatorowej.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</u></p> <p><u>Konflikt interesów: dr Shomali i dr Gotlib zasiadali w radach doradczych oraz Komitecie ds. Przeglądu Odpowiedzi na Pemigatynib (FIGHT-203) i otrzymali dofinansowanie na prowadzenie badań klinicznych od Incyte, Inc.</u></p> <p><u>Źródło finansowania: nie podano.</u></p>
<p>MARIH 2023 (Francja)</p>	<p>Francuskie wytyczne dotyczące diagnostyki etiologicznej eozynofilii i leczenia zespołów hipereozynofilowych</p> <p>Celem leczenia HES jest osiągnięcie remisji objawów klinicznych związanych z HES. W przypadku poważnego zajęcia narządów (zajęcie serca lub ośrodkowego układu nerwowego, zakrzepica itp.) dalszym celem jest osiągnięcie remisji hematologicznej (liczba eozynofilów < 0,5 × 10⁹/l), aby zminimalizować ryzyko nawrotu, a przede wszystkim nieodwracalnych następstw. W przeciwnym razie (niepoważne objawy dermatologiczne, żołądkowo-jelitowe lub inne) normalizacja liczby eozynofilów nie jest obowiązkowa we wszystkich przypadkach (głównym celem jest raczej w tym przypadku kontrola objawów i monitorowanie możliwego wystąpienia innych objawów klinicznych związanych z toksycznością eozynofilów).</p> <p>Zarządzanie terapeutyczne jest zazwyczaj wielodyscyplinarne, koordynowane przez lekarza posiadającego specjalistyczną wiedzę w zakresie zaburzeń eozynofilowych i podejmowane we współpracy z ośrodkiem referencyjnym ds. zaburzeń związanych z eozynofilami. Jest ono prowadzone przez tych samych specjalistów, którzy brali udział w ocenie wyjściowej, a także (w razie potrzeby) przez innych specjalistów z zakresu zdrowia pokrewnego (dietetyków, fizjoterapeutów, psychologów, psychologów dziecięcych, psychiatrów dziecięcych) i pracowników socjalnych (pracowników socjalnych, asystentów opieki).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<pre> graph TD Start[Persistent hypereosinophilia >1.5 x10^9/L ≥ 1 month] --> Asymptomatic[Asymptomatic patient HE... - Non-treatment - Close monitoring especially cardiac] Start --> Symptomatic[Symptomatic patient HES Initiate corticosteroid therapy {topical, PO or IV pulses depending on the clinical picture}] Symptomatic --> Reactive[Reactive HES other than lymphocytic - Manage the underlying disease or withdraw the causal drug - Attempt weaning of steroids over 3-6 months] Symptomatic --> Lymphocytic[Lymphocytic HES or Idiopathic HES] Symptomatic --> Clonal[Clonal HES - Rapid weaning off corticosteroids - Start imatinib 100-400 mg/day or hydroxycarbamide 1-2 g/day, depending on cytogenetic and molecular findings] Lymphocytic --> Episodic[Episodic exacerbations and no signs of severe disease: Short courses of corticosteroid therapy 0.5-1 mg/kg/day for 2-3 weeks] Lymphocytic --> Severe[Frequent exacerbations or presence of sign(s) of severe disease cardiac, CNS, or vascular involvement: Oral corticosteroid therapy 0.5-1 mg/kg/day, then gradual tapering and weaning attempt in 12-18 months] Episodic --> N3[N ≥ 3 yearly exacerbations] Severe --> N3 N3 --> Partial[Partial response or corticosteroid dependence: - Mepolizumab 300mg monthly subcutaneous injections - Peg-IFNα-2a especially for lymphoid variant of HES: initiate at 45 µg/week, then gradually increase the dose as needed and tolerated - Hydroxycarbamide: initiate at 500-1000 mg/day, then gradually increase the dose as needed and tolerated] </pre> <p>Fig. 1 Proposed algorithm for the therapeutic management of patients treated for HE or HES</p> <p>Kortykosteroidy Terapia kortykosteroidami systemowymi jest wskazana w leczeniu pierwszego rzutu w przypadku L-HES lub I-HES. W sytuacjach nagłych (zapalenie mięśnia sercowego, ostra niewydolność oddechowa, ośrodkowe lub obwodowe zajęcie układu nerwowego, zakrzepica żylna lub tętnicza itp.), niezależnie od przyczyny HES (w tym przyczyn pasożytniczych, z wyjątkiem ciężkiej węgorczy), początkowe leczenie ciężkiego zajęcia trzewnego wtórnego do toksyczności eozynofilowej opiera się przede wszystkim na terapii kortykosteroidowej: 1 mg/kg/dobę prednizonu, ewentualnie poprzedzonego dożylnymi pulsami metyloprednizolonu (5–15 mg/kg/dobę, do maksymalnie 1000 mg przez 3 dni), w oczekiwaniu na wstępne badania diagnostyczne, które następnie pozwolą na zaoferowanie ukierunkowanego leczenia, jeśli będzie to konieczne. Zaleca się prewencyjne leczenie iwermektyną (200 µg/kg na pusty żołądek) (w przypadku braku przeciwwskazań) w profilaktyce ciężkiej węgorczy. Jeśli terapia kortykosteroidowa jest przedłużona, należy zastosować standardowe praktyki związane z przepisywaniem terapii kortykosteroidowej (...).</p> <p>Leczenie I-HES (zarówno pojedynczego narządu jak i ogólnego) W przypadku nawracających, przemijających, napadowych, łagodnych objawów (takich jak większość objawów skórnych lub żołądkowo-jelitowych) zazwyczaj preferuje się krótkotrwałe kuracje kortykosteroidami (miejscowo lub ogólnie) zamiast długotrwałego przyjmowania leków. Natomiast w przypadku ciężkich i/lub uciążliwych objawów klinicznych, bądź w przypadku nawracających epizodów napadowych, konieczne jest leczenie długoterminowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie pierwszej linii: miejscowe i/lub ogólne leczenie kortykosteroidami. Leczenie kortykosteroidami jest zazwyczaj leczeniem pierwszego rzutu idiopatycznego HES, a normą jest szybka odpowiedź (całkowita lub częściowa). <p>Gdy zaangażowane są narządy niedostępne (lub odporne) na miejscowe kortykosteroidy, leczeniem pierwszego rzutu w idiopatycznym HES są ogólnoustrojowe kortykosteroidy. Dawka nasycająca (0,5–1 mg/kg/dzień prednizonu (poza wskazaniami)), ewentualnie poprzedzona pulsami metyloprednizolonu (15 mg/kg/dzień przez 1–3 dni) w przypadku objawów zagrażających narządom lub życiu, powinna być dostosowana do nasilenia objawów przed stopniowym zmniejszaniem dawki. Należy stosować minimalną skuteczną dawkę, a odstawienie leku zawsze powinno być omówione: w ostrych postaciach można podjąć próbę przerwania terapii kortykosteroidami po kilku tygodniach leczenia; w przypadku choroby przewlekłej zalecany okres leczenia to około 12 miesięcy przed rozważeniem przerwania leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie drugiej linii: aby zminimalizować potencjalne działania niepożądane ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami, u pacjentów uzależnionych od dużych dawek kortykosteroidów można rozważyć leczenie oszczędzające sterydy, biorąc pod uwagę specyficzne choroby współistniejące pacjenta. <p>Do tej pory, jako jedyny lek oceniany w prospektywnych randomizowanych badaniach kontrolowanych, obecnie zalecamy mepolizumab (300 mg podskórnie w miesiącu) jako środek oszczędzający sterydy pierwszego rzutu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Z drugiej strony, wszystkie inne związki są przepisywane poza wskazaniami, w oparciu zasadniczo o dostępne dane retrospektywne.</p> <p><i>W szczególności sugerujemy stosowanie mepolizumabu w następujących sytuacjach:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przewlekły oraz idiopatyczny oraz doustny kortykosteroidozależny HES (co oznacza, że skuteczność doustnych kortykosteroidów została wcześniej ustalona, próba odstawienia doustnych kortykosteroidów skutkowała zarówno nawrotem klinicznym, jak i hematologicznym); - Nawracający (jednonarządowy lub ogólnoustrojowy) HES z co najmniej 3 rocznymi zaostrzeniami wymagającymi krótkich cykli doustnych kortykosteroidów. <p>W trakcie leczenia mepolizumabem, po osiągnięciu trwałej remisji klinicznej i hematologicznej, zdecydowanie zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek (lub nawet zaprzestanie) doustnych kortykosteroidów i innych cytotoksycznych leków immunosupresyjnych.</p> <p>Należy również podkreślić, że nie ma żadnego uzasadnienia dla przepisywania mepolizumabu jako terapii pierwszego rzutu (nawet w przypadku zagrażającego życiu lub narządom HES — gdzie ogólnoustrojowe kortykosteroidy, wraz z leczeniem przeciwpasożytniczym i antykoagulantami są zwykle skuteczne). Podobnie, u pacjentów przyjmujących małe dawki doustnych kortykosteroidów i bez skutków ubocznych związanych z leczeniem, dopuszczalne jest leczenie podtrzymujące za pomocą monoterapii małymi dawkami doustnych kortykosteroidów.</p> <p><i>W przypadku niepowodzenia leczenia mepolizumabem, dalsze leczenie oszczędzające sterydy obejmuje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - interferon alfa-2a (standardową praktyką jest rozpoczęcie od najniższej możliwej dawki (np. 45 µg pegylowanego interferonu alfa-2a co tydzień w postaci wstrzyknięcia podskórnego) i stopniowe jej zwiększanie co miesiąc, jeśli to konieczne, w zależności od tolerancji); - hydroksykarbamid (w praktyce zwykle rozpoczyna się go od małej dawki 1 g/dzień w pojedynczej dawce, a następnie zwiększa w razie potrzeby do 2 g/dzień w pojedynczej dawce w zależności od skuteczności i tolerancji); - imatynib (w dawce 400 mg/dzień może być również stosowany empirycznie (niezgodnie z zaleceniami) u pacjentów z wynikami badań laboratoryjnych i klinicznych sugerującymi ukryte nowotwory złośliwe mieloidalne) (w przypadku braku odpowiedzi po 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia imatynibem, należy go odstawić i zastąpić innym lekiem oszczędzającym sterydy); - konwencjonalne środki immunosupresyjne (cyklosporyna, metotreksat i mykofenolan mofetylu – obecnie ich stosowanie w tym wskazaniu jest ograniczone); - benralizumab (wstępne dane sugerujące skuteczność – badanie RCT w toku). <p><u>Leczenie L-HES</u></p> <p>Jeśli przeprowadzana jest ścisła obserwacja kliniczna i laboratoryjna, brak leczenia jest całkowicie akceptowalny u bezobjawowych pacjentów z limfocytarną HE. W przypadku objawów klinicznych przypisywanych toksyczności eozynofilowej i/lub nieprawidłowej populacji komórek T (L-HES), strategię leczenia (z preferencją dla miejscowych kortykosteroidów i leczenia krótkoterminowego, a nie długoterminowego) mają podobieństwa do tych opisanych wcześniej w przypadku leczenia L-HES, z godnym uwagi wyjątkiem, iż istnieją wiarygodne dane potwierdzające stosowanie interferonu alfa-2a w powyższym przypadku.</p> <p>Obecnie mepolizumab i interferon alfa-2a są preferowanymi metodami leczenia pierwszego rzutu, pozwalającymi na oszczędzanie sterydów u pacjentów z L-HES, u których konieczne jest stosowanie dużych dawek kortykosteroidów.</p> <p><u>Leczenie reaktywnego HES (innego niż limfocytarny)</u></p> <p>Zasadniczo, gdy czynnik leżący u podłoża zostanie zidentyfikowany jako przyczyna HE/HES, jego leczenie opiera się na leczeniu etiologicznym zaburzenia leżącego u podłoża (odstawienie leku przyczynowego/leczenia przeciwpasożytniczego/chemioterapii). Ponadto, w przypadku zajęcia narządów związanego z toksycznością eozynofilów, doustna terapia kortykosteroidami może być zalecana w fazie ostrej, w oczekiwaniu na efekty leczenia etiologicznego i w celu odstawienia pacjenta od ogólnoustrojowych sterydów w ciągu trzech miesięcy, jeśli to możliwe.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: przedstawiono w dokumencie publikacji .</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Francuska Sieć Opieki Zdrowotnej ds. Rzadkich Chorób Hematologicznych o podłożu immunologicznym (MARIH) jest finansowana przez Narodowe Ministerstwo Zdrowia.</i></p>
BSH 2017 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczące badania i leczenia eozynofilii</p> <p>Celem terapii jest obniżenie bezwzględnej liczby eozynofilów oraz ograniczenie nacieku tkanek i uszkodzeń tkanek wywołanych przez eozynofile.</p> <p><u>Leczenie w nagłych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci wymagający natychmiastowego leczenia ciężkiej lub zagrażającej życiu eozynofilii powinni otrzymywać duże dawki kortykosteroidów. [1B] • Pacjenci otrzymujący kortykosteroidy, u których istnieje ryzyko zakażenia strongyloidami, powinni otrzymywać jednocześnie iwermektynę, aby zapobiec potencjalnie śmiertelnej hiperinfekcji. [1B] <p><u>Leczenie L-HES:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z wariantem limfocytowym HES mogą być leczeni w taki sam sposób jak pacjenci z idiopatycznym HES. [2B]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leczenie I-HES:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z idiopatycznym HES powinni być leczeni w pierwszej kolejności kortykosteroidami (patrz wyżej – leczenie doraźne). • Pacjenci z I-HES, którzy nie reagują odpowiednio na kortykosteroidy lub wymagają przedłużonego leczenia kortykosteroidami lub którzy nie tolerują kortykosteroidów, powinni zostać wzięci pod uwagę w krótkim badaniu (4-6 tygodni) imatynibu, leków immunomodulujących (interferon alfa, cyklosporyna lub azatiopryna), leczenia mielosupresyjnego (hydroksykarbamid) lub leczenia przeciwciałem monoklonalnym tj. mepolizumabem (anty-IL-5) (ostatni najlepiej w ramach badania klinicznego). [2B] • Alemtuzumab, przeciwciało monoklonalne anti-CD52, należy rozważyć u pacjentów z ciężkim I-HES, nie reagującym na inne terapie i może być przydatny u pacjentów z idiopatycznym zaburzeniem czynności serca i mózgu związanym z HES. [2B] <p><u>Rola hemopoetycznych przeszczepów komórek macierzystych (HSCT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HSCT należy wziąć pod uwagę w przypadkach z klonalną eozynofilią z przegrupowaniem FGFR1, u pacjentów z przewlekłą białaczką eozynofilową, nieokreślonych inaczej oraz u tych pacjentów z HES opornym na nietolerancję lub nietolerancję zarówno konwencjonalnej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI), jak i eksperymentalnej terapii medycznej, jeśli jest dostępna lub wykazano postępujące uszkodzenia narządów końcowych. [2C] <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p><i>Silne (stopień 1): silne zalecenia są wydawane, gdy istnieje pewność, że korzyści przewyższają szkody i obciążenia. Zalecenia stopnia 1 mogą być stosowane u większości pacjentów. Interpretowane jako "zalecane".</i></p> <p><i>Słabe (stopień 2): w przypadku, gdy stopień korzyści jest mniej pewny, wydawane jest słabsze zalecenie stopnia 2. Zalecenia stopnia 2 wymagają rozważnego stosowania u poszczególnych pacjentów. Interpretowane jako "sugerowane".</i></p> <p><i>A – wysoka: Jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania wpłynęły na pewność szacowania efektu. Obecne dowody pochodzą z randomizowanych badań klinicznych bez istotnych ograniczeń.</i></p> <p><i>B – umiarkowana: Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie. Aktualne dowody pochodzą z randomizowanych badań klinicznych z istotnymi ograniczeniami (np. niespójne wyniki, niedokładność, szerokie przedziały ufności lub błędy metodologiczne np. brak zaślepienia) lub z badań obserwacyjnych lub serii przypadków (np. duże lub bardzo duże i spójne oszacowania wielkości efektu leczenia lub wykazanie gradientu dawka-odpowiedź).</i></p> <p><i>C - niska: Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie. Aktualne dowody pochodzą z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub opinii.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Żaden z autorów nie ma żadnego konfliktu interesów finansowych ani konfliktu interesów związanego z niniejszymi wytycznymi.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>

Skróty: AML – ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia); BSH - CEL – przewlekła białaczka eozynofilowa (ang. chronic eosinophilic leukemia); EGPA – eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangitis); FDA – Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration); GKS – glikokortykosteroidy; HE – hipereozynofilia (ang. hypereosinophilia); HES – zespół hipereozynofilowy (ang. hypereosinophilic syndrome); HSCT – hemopoetyczne przeszczepy komórek macierzystych (ang. haemopoietic stem cell transplantation); I-HES – idiopatyczny zespół hipereozynofilii (ang. idiopathic hypereosinophilia syndrome); INF – interferon; L-HES - limfocytowy zespół nadmiernej eozynofilii (ang. lymphocytic hypereosinophilia syndrome); IL – interleukina; MaRIH – The French Healthcare Network for Rare Immune-Hematological Diseases; M-HES - mieloidalny zespół nadmiernej eozynofilii (ang. myeloid hypereosinophilia syndrome); NCI – National Cancer Institute; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; WHO – World Health Organization.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami celem leczenia HES jest osiągnięcie remisji objawów klinicznych. W przypadku poważnego zajęcia narządów (zajęcie serca lub ośrodkowego układu nerwowego, zakrzepica itp.) dalszym celem jest osiągnięcie remisji hematologicznej (liczba eozynofilii $< 0,5 \times 10^9/l$), aby zminimalizować ryzyko nawrotu, a przede wszystkim nieodwracalnych następstw. W przeciwnym razie (niepoważne objawy dermatologiczne, żołądkowo-jelitowe lub inne) normalizacja liczby eozynofilii nie jest obowiązkowa we wszystkich przypadkach (w tych przypadkach głównym celem jest raczej kontrola objawów i monitorowanie możliwego wystąpienia innych objawów klinicznych związanych z toksycznością eozynofilii).

HES, podobnie jak EGPA, jest chorobą ogólnoustrojową i wymaga współpracy wielu specjalistów, w tym pulmonologów, laryngologów, nefrologów, reumatologów, kardiologów i neurologów, w celu optymalizacji leczenia objawowego zaatakowanych narządów.

Zgodnie z najnowszymi polskimi wytycznymi (Kuna 2024) M-HES i L-HES wymagają różnych podejść terapeutycznych i powinny być leczone przez zespół interdyscyplinarny, w tym hematologa, zazwyczaj przy użyciu terapii celowanej, leków cytotoksycznych, doustnych GKS oraz opieki wspomagającej w przypadku zaangażowania narządów, szczególnie serca i płuc. W związku z tym powyższe wytyczne odnoszą się głównie do leczenia niemieloidalnego HES, w przypadku którego przez wiele lat standard leczenia obejmował GKS oraz terapię cytotoksyczną/immunosupresyjną, podobnie jak w przypadku M-HES. Jednak brak jest

wiarygodnych danych na temat skuteczności cytotoksycznej/immunosupresyjnej w tej postaci choroby. Dlatego nie zaleca się standardowego stosowania leków cytotoksycznych lub immunosupresyjnych, takich jak hydroksyurea, azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat i cyklofosamid w I-HES, szczególnie gdy weźmie się pod uwagę ich istotne działania niepożądane, podobnie jak długotrwałe stosowanie wysokich dawek GKS. Jeśli choroba nawrotowa wystąpi podczas zmniejszania dawki GKS lub jest oporna na GKS, zaleca się dodanie mepolizumabu do doustnych GKS. W przypadku HES zalecana dawka wynosi 300 mg co 4 tygodnie. Mepolizumab, z lub bez doustnych GKS w niskiej dawce, jest również zalecany w terapii podtrzymującej w HES.

Wytyczne WHO 2024 wskazują, iż kortykosteroidy są silnymi środkami przeciwozynofilowymi o udowodnionej skuteczności w HES i powinny być uważane za leczenie pierwszego rzutu. Hydroksykarbamid może służyć jako skuteczna chemioterapia paliatywna w celu kontrolowania leukocytozy i eozynofilii, ale bez udowodnionej roli w korzystnym zmienianiu naturalnego przebiegu HES lub CEL. Chociaż zwykle stosowany jako środek drugiego rzutu w HES po niepowodzeniu steroidów, IFN- α może być stosowany jako terapia początkowa u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją terapii steroidowej. Optymalna dawka i czas trwania terapii IFN- α w HES nie są znane i zależą od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Z kolei mepolizumab wykazał skuteczność w zmniejszaniu ryzyka zaostrzeń i jako terapia oszczędzająca sterydy u pacjentów z I-HES. Po zaprzestaniu terapii korzyści wydają się być krótkotrwałe i istnieje ryzyko nawrotu eozynofilii. Terapia podtrzymująca tymi przeciwciałami jest zazwyczaj wymagana w celu utrzymania reakcji.

Wytyczne MARIH 2023 sugerują stosowanie mepolizumabu szczególnie w przypadku przewlekłego, idiopatycznego zależnego od doustnych kortykosteroidów HES oraz nawracającym (jednonarządowym lub ogólnoustrojowym) HES z co najmniej 3 rocznymi zaostrzeniami wymagającymi krótkich cykli doustnych kortykosteroidów. W trakcie leczenia mepolizumabem, po osiągnięciu trwałej remisji klinicznej i hematologicznej, zdecydowanie zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek (lub nawet zaprzestanie) doustnych kortykosteroidów i innych cytotoksycznych leków immunosupresyjnych. Należy również podkreślić, że nie ma żadnego uzasadnienia dla przepisywania mepolizumabu jako terapii pierwszego rzutu (nawet w przypadku zagrażającego życiu lub narządom HES). Wyjątek stanowi L-HES, gdzie obecnie mepolizumab i interferon alfa-2a są preferowanymi metodami leczenia pierwszego rzutu, pozwalającymi na oszczędzanie sterydów u pacjentów z L-HES, u których konieczne jest stosowanie dużych dawek kortykosteroidów.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych oraz 1 organizacji reprezentującej pacjentów. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

Opinia eksperta klinicznego

Tabela 7. 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. Grzegorz Helbig Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego	
1. Normalizacja eozynofilii we krwi obwodowej 2. Ustąpienie zmian narządowych	Redukcja eozynofilii Poprawa funkcji narządowej

Technologie opcjonalne wskazane przez eksperta klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

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. Grzegorz Helbig Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego						
Dorośli pacjenci z zespołem hipereozynofilowym (HES) rozpoznanym na podstawie wywiadu hipereozynofilii przebiegającej z uszkodzeniem lub dysfunkcją ≥ 1 narządu pod warunkiem wykluczenia innych potencjalnych przyczyn uszkodzeń (...) oraz z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym (HES) definiowanym jako wystąpienie co najmniej dwóch zaostrzeń HES w ostatnim roku, z liczbą eozynofili ≥ 1000 kom./ μ l w momencie kwalifikacji albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do leczenia w PL (...)*	<i>Prednizon</i>	90%	10%	■	■	<i>Prednizon stanowi lek I rzutu, ale długotrwałe leczenie nasila objawy toksyczne, brak możliwości redukcji dawek, gdyż wiąże się to z nawrotem dolegliwości</i>
	<i>Interferon</i>	2%	0%	□	□	<i>Rzadko, brak dostępu do leku, jednak rekomendowany przez Towarzystwa Naukowe</i>
	<i>imatynib</i>	7%	5%	□	□	<i>Bez refundacji, skuteczny w kilkunastu % przypadków</i>
	<i>mepolizumab</i>	1%	85%	□	■	<i>Jeśli refundowany pozwoli na odstawienie lub redukcję prednizonu u większości chorych; duża skuteczność; obecnie dostępny z RDTL</i>

PL – program lekowy

* szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego

Odpowiedzi eksperta na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Odpowiedzi eksperta klinicznego na pozostałe pytania

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Helbig Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>W przypadku oporności na sterydy (~30%) lub nietolerancji, inne opcje mało skuteczne, toksyczne, nierekomendowane przez Towarzystwa Naukowe</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Refundacja mepolizumabu w opornym na steroidy HES</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Nie widzę istotnych problemów, lek jest bardzo dobrze tolerowany i skuteczny (vide publikacja Rothenberg M et al. NEJM 2008) i szereg innych</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Podanie leku u chorych, u których występuje dobra kontrola choroby na niewielkiej dawce prednizonu czyli niewłaściwa interpretacja głównego wskazania refundacyjnego.</i>
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Są to chorzy 1) z idiopatycznym HES oraz 2) limfocytowym wariantem HES. Pozostali nie odniosą korzyści.</i>
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Są to chorzy z nowotworami mieloproliferacyjnymi przebiegającymi z eozynofilią i zwiększona pulą blastów lub obecnością określonych zaburzeń genetycznych</i>
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).	<i>Prednizon</i>
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych;	<i>Wysoka skuteczność, bardzo dobra tolerancja, rekomendacja światowych autorytetów, powszechny dostęp w krajach rozwiniętych</i>
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia: b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych.	<i>Brak</i>
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?	<i>Bogaty dorobek publikacyjny obejmujący zarówno badanie rejestrowe jak i wyniki badań real-life.</i>
Proszę również o odpowiedź na dodatkowe pytanie w zakresie treści proponowanego programu lekowego przedstawione poniżej: a) Proszę o ocenę zapisu wskaźników skuteczności terapii w części „Monitorowanie leczenia” uzgodnionego PL z wnioskowaną terapią. W przypadku, jeśli nie są one odpowiednie lub wystarczające do oceny skuteczności leku w ramach ww. programu, proszę o wskazanie wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.	<i>Nie mam uwag</i>
Inne uwagi	<i>-</i>

Odpowiedzi przedstawiciela organizacji reprezentującej pacjentów: Pani Katarzyny Lisowskiej ze Stowarzyszenia Hematoonkologiczni, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Odpowiedzi przedstawiciela organizacji reprezentującej pacjentów

Pytanie	Katarzyna Lisowska Liderka Stowarzyszenia Hematoonkologiczni
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<i>Duszność, kaszel, objawy ze strony układu krążenia, uciążliwe wysypki, pokrzywki, obrzęki, świąd czasami guzki. Część pacjentów wskazuje na zmiany neurologiczne (polineuropatia obwodowa, a także zmiany zachowania), ale mogą być także objawy ze strony układu pokarmowego. Każdy chory może mieć inne objawy kliniczne, które są właśnie dla niego dotkliwe i dlatego trafia do lekarzy różnych specjalizacji.</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Uważam, że lekarz powinien mieć dostępną każdą opcję leczenia swojego pacjenta. To lekarz wspólnie z pacjentem podejmuje decyzję o leczeniu. Często pacjent jest leczony latami, musi mieć zmieniane leczenie. Trzeba kontrolować działania niepożądane i w porę wprowadzać nowe leczenie.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Edukacja lekarzy rodzinnych, którzy szybciej powinni przekazywać pacjenta do specjalistycznego ośrodka. Specjalistyczna diagnostyka, która przyspieszyłaby diagnozę. Refundacja wszystkich dostępnych technologii lekowych w tej chorobie, które pomogą pacjentom dłużej żyć. Oraz dzięki nowym refundacją ograniczyć śmiertelność wśród tych pacjentów.</i>
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	<i>Te wszystkie aspekty są napisane w załączniku, gdzie jest program lekowy ICD-10: D72.11. Każdy pacjent kwalifikujący się do programu lekowego liczy, że jego objawy związane z chorobą znikną lub będą dużo mniejsze i pozwolą mu na lepszą jakość życia. Pozwolą mu żyć dłużej.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Nie jestem lekarzem.</i>
Inne uwagi.	<i>Jako Stowarzyszenie od lat wspieramy pacjentów. HES to bardzo rzadka choroba eozynofilowa. Pacjenci opisywali swoje horrory podczas diagnozowania ich choroby. Kiedy odbijali się od lekarza do lekarza. Objawy ich choroby nasilały się, a później trochę się wyciszały, pacjent uważał, że objawy jego choroby ustąpiły, a ona uderza z większą siłą. Polscy pacjenci też chcą być leczeni najnowszymi lekami. Śledzimy zachodnie grupy wsparcia i wiemy, że ten lek może złagodzić chorobę, trzymać ją w ryzach co przekłada się na coraz dłuższą remisję tzw stabilizację choroby. Wygoda tego leczenia polega na tym, że pacjent otrzymuje zastrzyk raz w miesiącu. Nie ma mowy o zapomnianej dawce leku, wszystko odbywa się pod kontrolą.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. brak jest produktów leczniczych finansowanych stricte w leczeniu dorosłych pacjentów z HES.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Terapia standardowa (ang. standard of care, SoC) zdefiniowana jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, cytotoksycznymi lub innymi lekami (hydroksykarbamid, cyklosporyna, metotreksat, imatynib, azatiopryna, interferon α)</p>	<p>„Obecnie w Polsce pacjenci chorujący na zespół hipereozynofilowy są leczeni przy wykorzystaniu standardowej opieki zdefiniowanej jako podawanie stabilnych dawek glikokortykosteroidów, przede wszystkim prednizonu, w formie monoterapii lub w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi/cytotoksycznymi lub z innymi lekami np. β2-mimetykami (...).</p> <p>Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego leku Nucala stosuje się go jako w leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwej do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej. W obliczu braku refundowanych aktywnych terapii w leczeniu zespołu hipereozynofilowego (HES) 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/cytotoksycznymi lub z innymi lekami (hydroksykarbamid, cyklosporyna, imatynib, metotreksat, azatiopryna i interferon α) (...).”</p> <p>„Wyżej wymienione leki są refundowane w ramach listy A1 Obwieszczenia MZ tj. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” oraz w ramach listy C Obwieszczenia MZ tj. „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż wnioskowane wskazanie nie znajduje się w zakresie wskazań rejestracyjnych wymienionych leków (w przypadku leków refundowanych w ramach listy A1). Jedynie imatynib posiada wskazanie dotyczące leczenia HES (nierefundowane w Polsce). Wymienione ograniczenia potwierdzają fakt potrzeby refundacji dedykowanej terapii dla pacjentów chorujących na HES w Polsce.”</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy (zgodny z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi i uzyskaną opinią eksperta klinicznego).</p>

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 pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES).

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 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Badania pierwotne			
Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z zespołem hipereozynofilowym.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.	Należy mieć na uwadze, że zdefiniowana w ten sposób populacja jest szersza niż populacja wnioskowana, ponieważ w ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego nie odniesiono się do szczegółowych kryteriów kwalifikacji chorych do uzgodnionego programu lekowego.
Interwencja	Produkt leczniczy Nucala zawierający 100 mg mepolizumabu. Zalecana dawka to 300 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie.	Preparat Nucala podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Zgodnie z ChPL Nucala.
Komparator	Standardowe postępowanie w przypadku zespołu hipereozynofilowego (HES).	Nie dotyczy.	Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne”.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w okresie 32. tygodni; • czas do pierwszego zaostrzenia choroby; • odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby w tygodniach od 20. do 32.; • roczna częstość zaostrzeń; • zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych; • zmiana poziomu eozynofilii we krwi. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	W kryteriach włączenia brano pod uwagę zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty. Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w wytycznych klinicznych.

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. 	Wykluczenie badań retrospektywnych potencjalnie ogranicza zebranie danych dot. skuteczności praktycznej leku.
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 niemające 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:

- Badanie 200622 (Roufosse 2020) – badanie RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MEPO + SoC w porównaniu z PLC + SoC u pacjentów z HES;
wraz z 4 analizami *post-hoc* (Pane 2022, Reiter 2022, Rothenberg 2022, Roufosse 2023);
- Gleich 2021 (NCT03306043) – badanie fazy przedłużonej, open-label mające na celu dalszą ocenę bezpieczeństwa, korzyści klinicznej i farmakodynamiki mepolizumabu.

Dodatkowo w analizie Wnioskodawcy uwzględniono poniższe badanie wtórne:

- Alves Junior 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w leczeniu HES.

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 Pubmed (Medline), Embase oraz 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).

Ostatnią aktualizację wyszukiwania Wnioskodawca przeprowadził 27.11.2024 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 08.11.2024 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 znaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę głównego badania pierwotnego 200622 włączonego do AKL Wnioskodawcy oraz charakterystykę jednoramiennego badania fazy przedłużonej NCT03306043. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w aneksach 5-9. AKL Wnioskodawcy.

Charakterystyka pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy tj. badania wtórnego znajduje się w tabeli 6. rozdział 3.2. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 13. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dla wnioskowanej interwencji włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy [200622, NCT03306043]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie 200622 <i>Roufosse 2020</i> <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, równoległe, wieloośrodkowe (39 ośrodków w 13 krajach) badanie kliniczne III fazy.</p> <p>Cel: ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia MEPO w porównaniu z PLC u pacjentów z HES.</p> <p>Randomizacja: tak, randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi. Sekwencja randomizacji została wygenerowana komputerowo, centralnie przy użyciu permutowanego projektu blokowego i stratyfikowana według regionu (Stany Zjednoczone, Argentyna, Meksyk i Brazylia, reszta świata).</p> <p>Zaślepienie: tak, MEPO i PLC były przygotowywane do podania przez personel świadomy przydziału do grup badawczych, ale niebiorący udziału w ocenach badania; preparaty miały identyczny wygląd i były podawane w sposób zaślepiony. Badacze, personel GSK biorący udział w badaniu i pacjenci byli zaślepieni w zakresie leczenia oraz wyników dotyczących bezwzględnej liczby eozynofiliów we krwi, całkowitej liczby białych krwinek i różnic białych krwinek. Zaślepienie było utrzymywane przez cały czas trwania badania. Odrębny personel GSK, który nie był zaślepiony w zakresie wyników dotyczących liczby eozynofiliów (ale nie brał udziału w innych aspektach badania), monitorował liczbę eozynofiliów we krwi przez cały okres badania i w razie potrzeby inicjował ratunkową zaślepioną terapię kortykosteroidami podawanymi doustnie (ang. oral corticosteroid, OCS).</p> <p>Interwencja: MEPO (300 mg podskórnym co 4 tygodnie) + SoC.</p> <p>Komparator: PLC + SoC.</p> <p>Standardowa opieka: leczenie OCS i/lub leczenie immunosupresyjne/cytotoksyczne/inne.</p> <p>Okres obserwacji: 32 tygodnie.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i>.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdolność pacjentów do wyrażenia pisemnej świadomej zgody przed udziałem w badaniu, w tym zdolność do przestrzegania wymagań i ograniczeń wymienionych w formularzu zgody; • Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 12 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody; • Pacjenci, u których w momencie randomizacji zdiagnozowano HES trwający od co najmniej 6 miesięcy na podstawie przedmiotowych i podmiotowych objawów zajęcia i/lub dysfunkcji układu narządów, które mogą być bezpośrednio związane z eozynofilią we krwi >1 500 komórek/μl odnotowaną co najmniej dwukrotnie i (lub) eozynofilia tkankowa bez dostrzegalnej przyczyny wtórnej (np. nadwrażliwość na lek, infekcja pasożytnicza robakami pasożytniczymi, infekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), nowotwór niehematologiczny). Eozynofilię tkankową zdefiniowano jako występowanie jednego lub więcej z poniższych objawów w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek eozynofiliów przekraczający 20% wszystkich komórek jądrzastych w wycinkach szpiku kostnego; ○ rozległy naciek tkanki przez eozynofile w porównaniu z normalnymi komórkami fizjologicznymi lub innymi komórkami zapalnymi lub obydwojoma stwierdzony przez patologa; ○ specyficzne barwienie skierowane przeciwko konkretnemu białku ziarnistemu eozynofiliów (np. głównemu białku zasadowemu) ujawniające rozległe zewnątrzkomórkowe odkładanie białek pochodzących z eozynofiliów, wskazujące na lokalną aktywację eozynofiliów. • Nasilenie choroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ dwa lub więcej zaostrzeń HES w wywiadzie (zdefiniowanych jako udokumentowane pogorszenie objawów klinicznych związanych z HES lub liczba eozynofiliów we krwi wymagająca zwiększenia terapii) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Co najmniej jedno zaostrzenie HES w ciągu ostatnich 12 miesięcy niepowiązane ze zmniejszeniem dawki podczas terapii HES 	<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania. Zaostrzenie HES definiowano jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ objaw kliniczny związany z HES, w oparciu o udokumentowaną przez lekarza zmianę objawów klinicznych, wymagającą zwiększenia podtrzymującej dawki doustnych kortykosteroidów (OCS) o co najmniej 10 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę przez 5 dni lub zwiększenie/dodanie jakiegokolwiek terapii cytotoksycznej i/lub immunosupresyjnej w HES; lub ○ przyjęcie 2 lub więcej cykli OCS w okresie leczenia. <p>Drugorzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszego zaostrzenia choroby (umożliwiający ocenę prawdopodobieństwa pierwszego zaostrzenia w czasie); • odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w tygodniach 20. do 32.; • roczna częstość zaostrzeń; • zmiana w nasileniu zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych (oceniana poprzez codzienne wypełnianie punktu 3 Krótkiego Inwentarza Zmęczenia (BFI) przy użyciu programu eDiary: zakres BFI wynosi 0–10; wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie zmęczenia); • zmiana poziomu eozynofiliów we krwi; • zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>w ciągu 4 tygodni poprzedzających zastrzeżenie;</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba eozynofiliów we krwi podczas badania przesiewowego ≥ 1000 komórek/μl; ○ otrzymywanie stabilnej dawki terapii HES przez 4 tygodnie przed randomizacją. Terapie HES mogąca obejmować (ale nie wyłącznie) doustne kortykosteroidy (OCS), terapię immunosupresyjną i cytotoksyczną; <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki w wieku rozrodczym kwalifikowały się do udziału w badaniu tylko wtedy, gdy nie były w ciąży ani w okresie laktacji oraz jeśli zgodziły się na konsekwentne i prawidłowe stosowanie akceptowalnej metody kontroli urodzeń w okresie od 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku do 4 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowana ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń (EGPA); • Zagrożające życiu HES lub zagrożające życiu choroby współistniejące z HES: stopień ciężkości choroby HES bezpośrednio zagrożający życiu, powodujący wysokie prawdopodobieństwo zgonu, włączenie pacjenta do badania możliwe w przypadku przerwania przebiegu choroby w ciągu 12 tygodni przed randomizacją; • Inne współistniejące schorzenia, mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta: pacjenci, u których stwierdzono istniejące wcześniej, klinicznie istotne zaburzenia endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne, oddechowe lub jakiegokolwiek inne nieprawidłowości układowe niezwiązane z chorobą HES i niekontrolowane standardowym leczeniem; • Eozynofilia o nieznanym znaczeniu klinicznym; • Pomiar EKG: QTc > 450 ms lub QTc > 480 ms u pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa. Pacjenci byli wykluczani, jeśli podczas pierwszej wizyty w badaniu EKG stwierdzono nieprawidłowe wyniki badania EKG, jeżeli uznano je za istotne klinicznie i mające wpływ na udział pacjenta w badaniu w oparciu o ocenę badacza; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Uszkodzenie serca: pacjenci, u których przed badaniem przesiewowym w wywiadzie wystąpiło jakiegokolwiek klinicznie istotne uszkodzenie serca, które w opinii badacza mogłoby mieć wpływ na udział pacjenta w badaniu; • Nieprawidłowość/choroba wątroby: ALT >2,5 x GGN lub ALT >5 x GGN, jeśli udokumentowano HES z objawami wątrobowymi; bilirubina >1,5 x GGN (bilirubina izolowana >1,5 x GGN jest dopuszczalna, jeśli bilirubina jest frakcjonowana, a bilirubina bezpośrednia <35%); lub obecna czynna choroba wątroby bądź dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta, bezobjawowej kamicy żółciowej lub innej stabilnej przewlekłej choroby wątroby, zgodnie z oceną badacza); • Nowotwór złośliwy: pacjenci z chłoniakiem w wywiadzie lub obecnie; lub pacjenci z obecnym nowotworem złośliwym lub chorobą nowotworową w przeszłości, w okresie remisji <12 miesięcy przed randomizacją. Pacjenci ze zlokalizowanym rakiem (tj. podstawnkomórkowym lub płaskonabłonkowym) skóry, który wycięto w celu wyleczenia, nie zostaną wykluczeni; • Status FIP1L1-PDGFR: pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na translokację genu fuzyjnego kinazy tyrozynowej FIP1L1-PDGFR; • Zakażenie: pacjenci z przewlekłymi lub trwającymi aktywnymi zakażeniami wymagającymi leczenia ogólnoustrojowego, a także ci, u których w ciągu 4 tygodni przed randomizacją wystąpiły klinicznie istotne zakażenia wywołane wirusami, bakteriami i grzybami; • Zakażenie pasożytnicze: pacjenci z istniejącą wcześniej infekcją robakami pasożytniczymi w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; • Niedobory odporności: pacjenci ze znanym niedoborem odporności (np. HIV), innym niż wyjaśniony stosowaniem OCS lub innej terapii HES; • Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: dowody na istnienie klinicznie istotnej nieprawidłowości w badaniu hematologicznym, biochemicznym lub badaniu przesiewowym moczu w próbce pobranej podczas badania przesiewowego, która w ocenie 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>badacza może zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w związku z udziałem w badaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejszy mepolizumab: pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali mepolizumab w ciągu 4 miesięcy przed randomizacją; • pacjenci otrzymujący którykolwiek z poniższych leków: <ul style="list-style-type: none"> ○ kortykosteroidy dożylnie lub podskórne w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; ○ wszelkie inne przeciwciała monoklonalne w ciągu 30 dni od 5 okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) w momencie randomizacji. • Pacjenci, którzy byli leczeni badanym środkiem w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed randomizacją (w tym badane postacie produktów dostępnych na rynku); • Pacjenci, którzy obecnie biorą udział w jakimkolwiek innym interwencyjnym badaniu klinicznym; • Pacjenci niereagujący na OCS na podstawie odpowiedzi klinicznej lub liczby eozynofiliów we krwi; • Pacjenci, u których w przeszłości występowała nadwrażliwość na jakiegokolwiek przeciwciało monoklonalne lub jakiegokolwiek steroid lub produkt zawierający steroid; • Pacjenci, u których podczas badania przesiewowego stwierdzono lub podejrzewa się nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych, co w opinii badacza może przeszkodzić pacjentowi w prawidłowym ukończeniu badania. <p>Liczebność populacji: N = 108 (ITT) MEPO + SoC: n = 54 PLC + SoC: n = 54</p>	
<p>Gleich 2021 (NCT03306043) Źródło finansowania GlaxoSmithKline</p>	<p>Badanie jednoramienne, fazy przedłużonej, wielośrodkowe, typu open-label. Cel: dalsza ocena bezpieczeństwa, korzyści klinicznej i farmakodynamiki mepolizumabu u pacjentów, którzy ukończyli wcześniej badanie 200622. Randomizacja: brak. Zaślepienie: brak. Interwencja: MEPO (300 mg podskórnie co 4 tygodnie) + SoC. Komparator: brak.</p>	<p>Kryteria włączenia: Do badania włączono pacjentów, którzy ukończyli 32-tygodniowy okres leczenia w ramach podwójnie zaślepionego badania 200622, lub którzy przedwcześnie wycofali się z leczenia w ramach badania, jednak byli oceniani do 32. tygodnia. Do badania włączono pacjentów z 36 ośrodków badawczych w 1 krajach (Argentyna, Belgia, Brazylia, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Rumunia, Hiszpania, Meksyk, Rosja, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone).</p>	<p>I-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE), ○ odsetek pacjentów z poważnymi AE (SAE), ○ odsetek pacjentów z AE o szczególnym znaczeniu (AESI) (wcześniej zidentyfikowanymi w ramach programu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Standardowa opieka: leczenie OCS i/lub leczenie immunosupresyjne/cytotoksyczne/inne.</p> <p>Okres obserwacji: 20 tygodni.</p> <p>Hipoteza: nie dotyczy.</p>	<p>Kryteria wykluczenia: Do badania nie kwalifikowali się pacjenci, u których w badaniu 200622 wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (AE), które spowodowało trwałe wycofanie z leczenia w ramach badania. Inne kryteria wykluczenia zostały wcześniej określone dla badania 200622.</p>	<p>rozwoju klinicznego mepolizumabu)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwelewowymi (ADA). <p>Drugorzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Inne punkty końcowe dot. bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> ○ kliniczne badania laboratoryjne; ○ parametry życiowe; ○ ocena elektrokardiogramu. <p>Eksploracyjne PK (w oparciu o skuteczność):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● roczna częstość zaostrzeń choroby; ● zmiana średniej dziennej dawki przyjmowanych OCS pomiędzy tygodniami 0-4 a tygodniami 16-20 (u pacjentów otrzymujących OCS w tygodniach 0 do 4); ● odsetek pacjentów otrzymujących OCS w tygodniach 0 do 4, którzy osiągnęli zmniejszenie średniej dziennej dawki OCS o 50% lub więcej od tygodni 0-4 do tygodni 16-20; ● odsetek pacjentów osiągających średnią dzienną dawkę OCS wynoszącą 7,5 mg lub mniej w tygodniach 16 do 20 (u pacjentów otrzymujących OCS w dawce 10 mg/d lub większej w tygodniach 0 do 4 (analiza post-hoc)); ● zmiana liczby eozynofili w krwi w porównaniu z wartością wyjściową.

Skróty: ADA – przeciwciała przeciwelekowe (ang. anti-drug antibodies); AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); AESI – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. adverse event of special interest); BFI – Krótki Inwentarz Zmęczenia (ang. The Brief Fatigue Inventory); EGPA – eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangitis); EKG – elektrokardiografia; HES – zespół hipereozynofilowy (ang. hypereosinophilic syndrome); ITT – populacja *intention-to-treat*; MEPO – mepolizumab; OCS – doustne kortykosteroidy (ang. oral corticosteroid); PLC – placebo; SAE – poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); Soc – standardowa opieka (ang. standard of care).

Wnioskodawca wskazuje, iż przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

W głównym badaniu RCT 200622 populację badaną stanowili chorzy w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymali diagnozę HES trwającego od co najmniej 6 miesięcy (na podstawie przedmiotowych i podmiotowych objawów zajęcia i/lub dysfunkcji układu narządów, które mogą być bezpośrednio związane z eozynofilią we krwi >1 500 komórek/ μ l odnotowaną co najmniej dwukrotnie i (lub) eozynofilią tkankową bez dostrzegalnej przyczyny wtórnej) i przyjmowali stabilną dawkę m.in. doustnych kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych i cytotoksycznych przez 4 tygodnie przed randomizacją.

W badaniu RCT 200622 nasilenie choroby dotyczyło dwóch lub więcej zaostrzeń HES w wywiadzie (zdefiniowanych jako udokumentowane pogorszenie objawów klinicznych związanych z HES lub liczbą eozynofiliów we krwi wymagającą zwiększenia terapii) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym.

Z udziału w badaniu RCT 200622 wykluczeni zostali uczestnicy, u których stopień ciężkości choroby HES bezpośrednio zagrażał życiu oraz powodował wysokie prawdopodobieństwo zgonu. Włączenie pacjenta do badania możliwe było w przypadku przerwania przebiegu choroby w ciągu 12 tygodni przed randomizacją.

Dane dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów względem grup terapeutycznych w badaniu RCT 200622 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu 200622

Parametr	Grupa terapeutyczna		
	MEPO + SoC	PLC + SoC	
Liczba chorych	54	54	
Kobiety, n (%)	30 (56)	27 (50)	
Wiek w latach, średnia (zakres)	46,6 (12–82)	45,4 (15–80)	
BMI (kg/m ²), średnia±SD	26,38 ± 5,885	26,20 ± 5,934	
Czas trwania HES (lata), średnia±SD	5,45 ± 5,079	5,66 ± 8,035	
Wyjściowa terapia HES, n (%)	Jakakolwiek	50 (93)	49 (91)
	OCS	40 (74)	38 (70)
	Prednizon lub jego ekwiwalent ≤ 20mg/d	35 (65)	37 (69)
	Prednizon lub jego ekwiwalent ≥ 20mg/d	5 (9)	1 (2)
	Leki cytotoksyczne lub immunosupresyjne [†]	14 (26)	9 (17)
	Inne [‡]	22 (41)	19 (35)
	Nieprzyjmowanie OCS lub leczenia cytotoksycznego lub immunosupresyjnego	11 (20)	14 (26)
Dawka dobową prednizonu lub jego ekwiwalentu - mg [§] , mediana (zakres)	Tylko pacjenci z wyjściową dawką dobową prednizonu lub jego ekwiwalentu >0 mg	10,0 (3–50)	10,0 (3–25)
	Wszyscy pacjenci	5,6 (0–50)	5,6 (0–25)
Liczba zaostrzeń w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, średnia±SD	2,7 ± 1,28	2,7 ± 1,02	
Średnia geometryczna ± SD logarytmicznej liczby eozynofiliów we krwi [§] , liczba komórek/μl	1460 ± 0,946	1350 ± 0,708	
Najbardziej uciążliwe objawy związane z HES , n (%)	Objawy oddechowe	30 (56)	30 (56)
	Objawy skórne	25 (46)	28 (52)
	Ból mięśni i stawów	24 (44)	20 (37)
	Objawy ze strony nosa i zatok	22 (41)	19 (35)
	Ból brzucha lub wzdęcia	16 (30)	24 (44)
	Dreszcze i poty	10 (19)	5 (9)

Skróty: BMI – indeks masy ciała (ang. body mass index); OCS – kortykosteroidy podawane doustnie (ang. oral corticosteroid).

[†]Przykłady leczenia cytotoksycznego/immunosupresyjnego obejmują między innymi hydroksymocznik, cyklosporynę, imatynib, metotreksat, takrolimus i azatioprynę.

[‡]Przykłady innych terapii HES obejmują między innymi dipropionian beklometazonu, fumaran formoterolu, omeprazol, salbutamol, bromek tiotropium, acetonid triamcynolonu i cetyryzynę.

[§]Wartości zerowe zastąpiono wartością 0,005 przed transformacją logarytmiczną.

^{||}Zgodnie z informacjami przekazanymi przez pacjentów w momencie wejściowym/randomizacji pacjenci zgłaszali do 3 objawów związanych z HES, które uważali za najbardziej uciążliwe.

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania 200622 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 200622.

Ocenę jakości badania wtórnego przeprowadzono wg skali AMSTAR II, na podstawie której opracowanie wtórne Alves Junior 2021 włączone do analizy klinicznej charakteryzowało się krytycznie niską jakością. Najczęściej występujące wady krytyczne odnotowane w powyższym opracowaniu to: brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, brak przedstawienia listy wraz z uzasadnieniem wykluczonych z przeglądu badań, brak zastosowania odpowiednich metod statystycznych zestawienia wyników oraz brak oceny potencjalnego wpływu ryzyka na błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę. Zwraca się uwagę, iż nie opublikowano wyników dla wszystkich uwzględnionych w protokole badania eksploracyjnych punktów końcowych (w tym wyników dot. jakości życia ocenianych za pomocą kwestionariusza SF-36). Na podstawie powyższego można wskazać, że istnienie niejasne ryzyko błędu systematycznego dla domeny związanej z brakiem przedstawienia kompletnych danych dotyczących wyników leczenia (raportowania wyników).

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

Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie kliniczne dla populacji pacjentów z HES. Zidentyfikowanie tylko jednego badania wynika najprawdopodobniej z faktu, że wnioskowane wskazanie należy do rzadkich chorób i z tego powodu dane na jego 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 200622 jednym z głównych kryteriów wykluczenia chorych była zagrażająca życiu postać HES. W związku z powyższym brak jest danych dot. wpływu ocenianej interwencji na cięższe postaci choroby. Ponadto zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego pacjenci z ciężką postacią HES nie są wykluczeni z terapii mepolizumabem.
- W badaniu 200622 czas obserwacji stanowił 32 tygodnie. W ramach badania fazy przedłużonej obserwowano pacjentów przez kolejne 20 tygodni. Okres obserwacji pacjentów w badaniach określa się na krótkotrwały, z uwagi na przewlekły charakter choroby jaką jest HES.
- W badaniu 200622 w ramach SoC pacjenci otrzymywali leczenie doustnymi kortykosteroidami i/lub leczenie immunosupresyjne/cytotoksyczne. Różnicę w wyjściowej charakterystyce między ramionami badania 200622 charakteryzuje nierównomierny rozkład względem wcześniejszego leczenia cytotoksycznego/immunosupresyjnego (14 (26%) MEPO + SoC vs 9 (17%) PLC + SoC).
- Nie opublikowano danych dotyczących wyników dla wszystkich uwzględnionych w protokole badania eksploracyjnych punktów końcowych, w tym wyników dotyczących jakości życia ocenianych za pomocą kwestionariusza SF-36.
- W ramach badania 200622 nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących hospitalizacji oraz wpływu ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów. Nie oceniano również zużycia doustnych kortykosteroidów. Ponadto badanie nie dostarcza danych dotyczących rozwoju choroby związanej z zajęciem narządów.

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 kategoriycznych, 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 wykonanej 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.

Ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- "W ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji pacjentów z HES mepolizumab mają otrzymywać pacjenci w wieku ≥ 18 lat. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT dla wnioskowanej interwencji przeprowadzone w docelowej populacji pacjentów. Do badania włączano pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Należy jednak zauważyć, że do badania RCT 200622 włączono zaledwie 4 pacjentów w wieku młodzieńczym (od 12 do 17 lat). 1 pacjent otrzymywał mepolizumab w dawce 300 mg i 3 pacjentów otrzymywało placebo przez 32 tygodnie, a wszyscy 4 pacjenci kontynuowali udział w 20-tygodniowym otwartym rozszerzeniu badania 205203. Dodatkowo, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL Nucala) farmakokinetyka mepolizumabu u młodzieży z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową lub HES biorącej udział w badaniach fazy III była spójna z farmakokinetyką u dorosłych.";
- „Ograniczenia badania 200622 (Roufosse 2020):
 - Kryteria kwalifikacyjne badania były szerokie i chociaż większość pacjentów na początku badania otrzymywała już długotrwałe leczenie OCS lub leczenie immunosupresyjne, niektórzy pacjenci byli leczeni jedynie w razie potrzeby w przypadku zaostrzenia choroby, aby uniknąć długotrwałej toksyczności związanej ze standardową terapią podtrzymującą.;
 - Podczas badania przesiewowego u wszystkich pacjentów liczba eozynofiliów we krwi była większa lub równa 1000 komórek/ μ l. Wymóg ten może jednak nie być odpowiedni w praktyce klinicznej, ponieważ istnieje możliwość, że terapia dotychczasowo stosowana u pacjentów będzie prowadziła do obniżenia liczby eozynofiliów we krwi poniżej tego progu.;
 - Po trzeciej, jedna z definicji stosowanych do identyfikacji zaostrzeń opierała się na zwiększeniu dawki podtrzymującej OCS o co najmniej 10 mg/dzień przez 5 dni. Możliwe jest, że zdarzały się przypadki, gdy dawka OCS wzrosła, ale nie na tyle, aby można ją było uznać za zaostrzenie; w rezultacie liczba zaostrzeń mogła zostać niedoszacowana w obu ramionach leczenia.;
 - Okres leczenia ograniczono do 32 tygodni, ponieważ lekarze uznali zaślepianie liczby eozynofiliów we krwi przez dłuższy okres za nieodpowiednie. Jednakże jednoramienne otwarte badanie fazy przedłużonej (NCT03306043) dostarczyło informacji na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu u pacjentów z HES (do 52 tygodni). Ponadto wyniki programu pozwalającego na wykorzystanie mepolizumabu jako terapii eksperymentalnej u pacjentów z HES wskazują, że długotrwałe leczenie (do 11 lat) jest dobrze tolerowane u osób, które nie reagują lub nie tolerują innych terapii.";
- „W przypadku większości ocenianych punktów końcowych (pierwszorzędowy punkt końcowy, profil bezpieczeństwa, odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w tygodniach 20. do 32.) przedstawiono własne statystyki. W zakresie punktów końcowych dotyczących odsetka pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w tygodniach 20. do 32. statystyki obliczone przez autorów publikacji Roufosse 2020 różniły się od samodzielnie przez nas oszacowanych wartości. W dokumencie przedstawiono własne statystyki. W przypadku punktów końcowych dotyczących: prawdopodobieństwa pierwszego zaostrzenia choroby w czasie, skorygowanej rocznej częstości zaostrzeń oraz zmiany nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowych wykorzystano statystyki obliczone przez autorów publikacji Roufosse 2020.

Sposób raportowania wyników dla tak zdefiniowanych punktów końcowych uniemożliwił obliczenie własnych statystyk.”.

Dodatkowe ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach szacunków dla wyników dot. NNTB/NNTH wartości nie zaokrąglono do jedności.

4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki z głównego badania RCT 200622 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MEPO + SoC względem PLC + SoC u pacjentów ze zdiagnozowanym od co najmniej 6 miesięcy niekontrolowanym HES. Szczegółowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania RCT 200622 zawarto odpowiednio w rozdziale 4. oraz w aneksach 5.-10. AKL Wnioskodawcy. Dodatkowo wyniki uzupełniono o dane pochodzące z jednoramiennego badania fazy przedłużonej Gleich 2021 (NCT03306043).

W formie tabelarycznej przedstawiono także wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa MEPO z opracowania wtórnego Alves Junior 2021 włączonego do AKL Wnioskodawcy.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności – badanie pierwotne RCT 200622

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania

W publikacji Roufosse 2020 osobno raportowano wyniki uwzględniające oraz nieuwzględniające pacjentów, którzy wycofali się z badania w trakcie 32-tygodniowego okresu obserwacji. Ze względu na podział wyników dla pierwszorzędnego punktu końcowego zastosowany w publikacji Roufosse 2020, poniżej przedstawiono każdy z wyników osobno.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź którzy wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, zarówno w przypadku OR jak i RD.

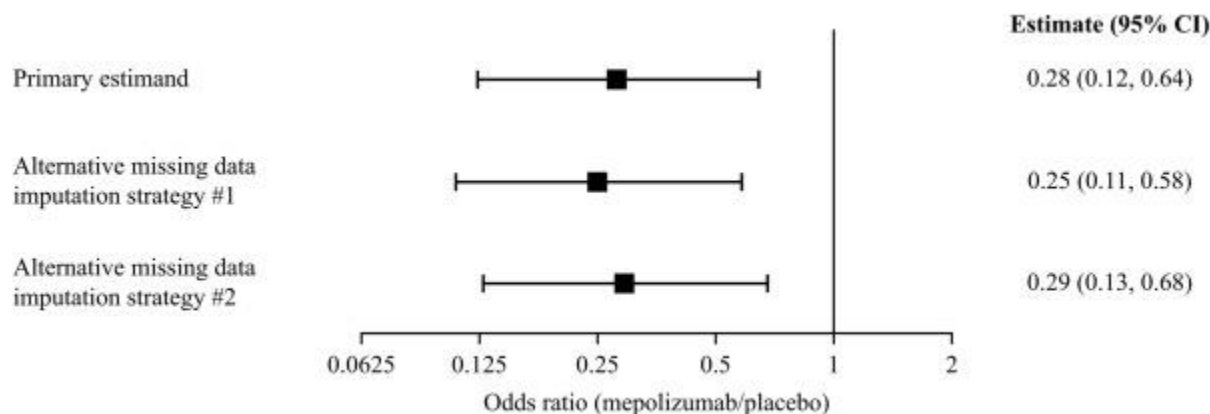
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania [200622]

Punkt końcowy	Horyzont badania	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania	32 tyg.	15/54 (27,8%)	30/54 (55,6%)	0,31 (0,14; 0,69)	0,0040	-27,78 (-45,62; -9,93)	0,0023	3,60 NNTH (2,19; 10,07) NNT

* W publikacji dla tak zdefiniowanego punktu końcowego uzyskano inną wartość OR, w ramach analizy przedstawiono obliczenia własne Wnioskodawcy.

Analiza regresji logistycznej była spójna z analizą pierwotną, a podobne wyniki uzyskano również w przypadku analiz wrażliwości i oceny wpływu brakujących danych na wyniki badania. Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 1. Wyniki analiz wrażliwości [200622]

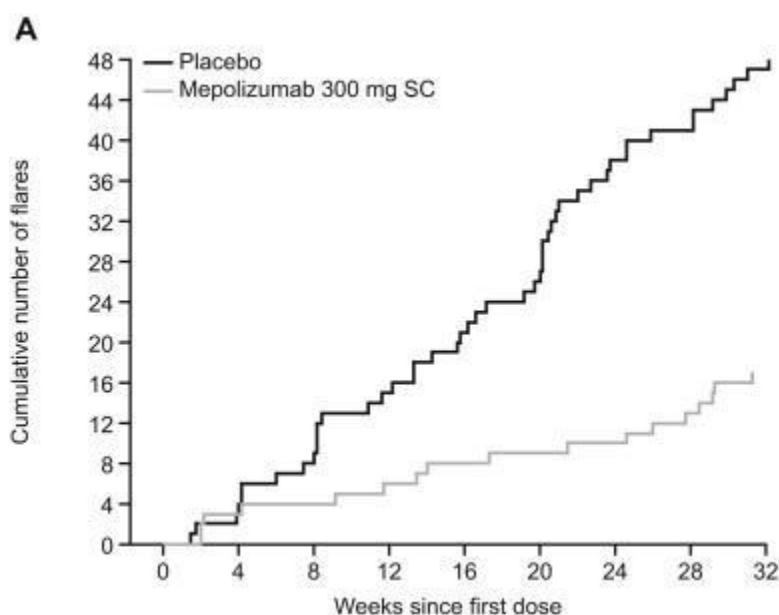
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostżeń HES w 32-tygodniowym okresie badania

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostżeń HES w 32-tygodniowym okresie badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, zarówno w przypadku OR jak i RD.

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 16. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostżeń HES w 32-tygodniowym okresie badania [200622]

Punkt końcowy	Horyzont badania	MEPO	PLC	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostżeń HES w 32-tygodniowym okresie badania	32 tyg.	14/54 (25,9%)	28/54 (51,9%)	0,33 (0,14; 0,73)	0,0065	-25,93 (-43,65; -8,20)	0,0041	3,86 NNTH (2,29; 12,20) NNT



Rycina 2. Skumulowana liczba zaostżeń HES w czasie trwania badania [200622]

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia HES

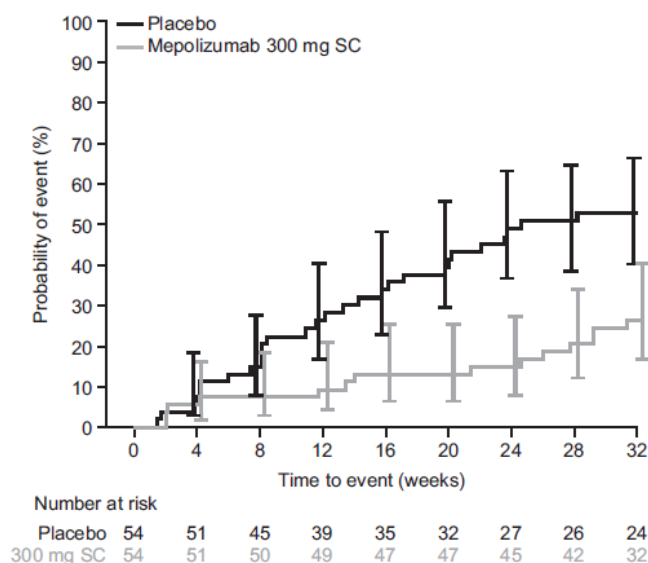
W badaniu RCT 200622 w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku efektów wyrażonych jako współczynnik ryzyka.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby do 32. tygodnia [200622]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	HR	
			HR (95% CI)	Wartość p
Prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby do 32. tygodnia	26,3 (16,5; 40,3)	52,7 (40,1; 66,5)	0,34 (0,18; 0,67)	0,002

Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera prezentujące prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby w czasie.



Rycina 3. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby [200622]

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20.-32.

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20.-32., odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku OR jak i RD. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20.-32. [200622]

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 pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20.-32.	9/54 (16,7%)	19/54 (35,2%)	0,37 (0,15; 0,91)	0,0311	-18,52 (-34,68; -2,36)	0,0247	5,40 NNTH (2,88; 42,34) NNT

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20.-32.

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20.-32., odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku OR jak i RD. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20.-32. [200622]

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 pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20.-32.	7/54 (13,0%)	17/54 (31,5%)	0,32 (0,12; 0,86)	0,0243	-18,52 (-33,81; -3,23)	0,0176	5,40 NNTH (2,96; 30,95) NNT

Skorygowana roczna częstość zaostrzeń choroby

W badaniu RCT 200622 w zakresie skorygowanej rocznej częstości zaostrzeń choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku efektów wyrażonych jako współczynnik częstości. Ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia w okresie leczenia było o 66% niższe u pacjentów leczonych MEPO + SoC vs PLC + SoC. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Skorygowana roczna częstość zaostrzeń choroby [200622]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	Współczynnik częstości	
			(95% CI)	Wartość p
Skorygowana roczna częstość zaostrzeń choroby	0,5	1,46	0,34 (0,19; 0,63)	<0,001

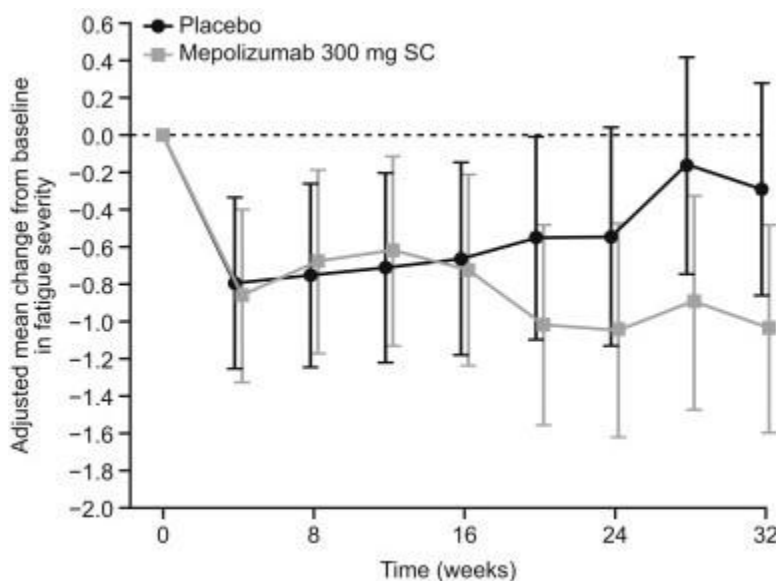
Zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych

W badaniu RCT 200622 w zakresie zmiany nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych [200622]

Punkt końcowy	MEPO	PLC	Wartość p
Zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych	-0,66	0,32	0,04

W badaniu RCT 200622 nasilenie zmęczenia oceniano na podstawie wyników dla punktu 3 Krótkiego Inwentarza Zmęczenia (BFI) rejestrowanych codziennie. Dla każdego pacjenta analizowano średni wynik z 7 dni poprzedzających każdy punkt czasowy (zakres 0–10; wyższy wynik oznaczał większe nasilenie zmęczenia). Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 4. Skorygowana średnia zmiana nasilenia zmęczenia w porównaniu z wartością wyjściową [200622]

Zmiana poziomu eozynofiliów we krwi

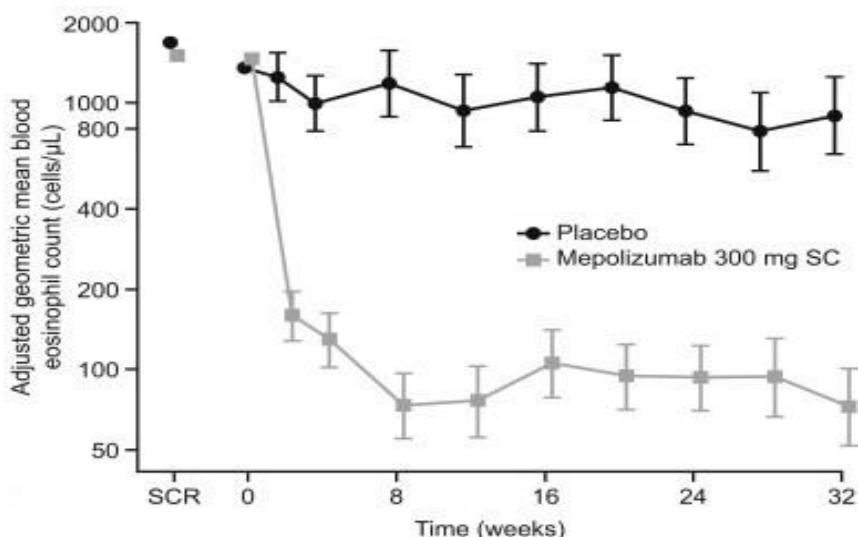
W badaniu RCT 200622 w 2. tygodniu skorygowana średnia geometryczna liczby eozynofiliów we krwi u pacjentów otrzymujących MEPO + SoC uległa znacznemu zmniejszeniu w porównaniu z wartością wyjściową (z 1460 komórek/ μ L do 170 komórek/ μ L). Zmniejszenie to osiągnęło maksymalny poziom w 8. tygodniu badania i utrzymywało się do 32. tygodnia. W 32. tygodniu u pacjentów otrzymujących MEPO + SoC obserwowano zmniejszenie liczby eozynofiliów w porównaniu z wartością wyjściową we krwi o 92% w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC + SoC (średnia liczba eozynofiliów we krwi obliczona metodą najmniejszych kwadratów w 32. tygodniu dla tych grup wynosiła odpowiednio 70 i 900 komórek/ μ L). Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinach poniżej.

Tabela 22. Stosunek liczby eozynofiliów we krwi w 32. tygodniu do wartości wyjściowych* [200622]

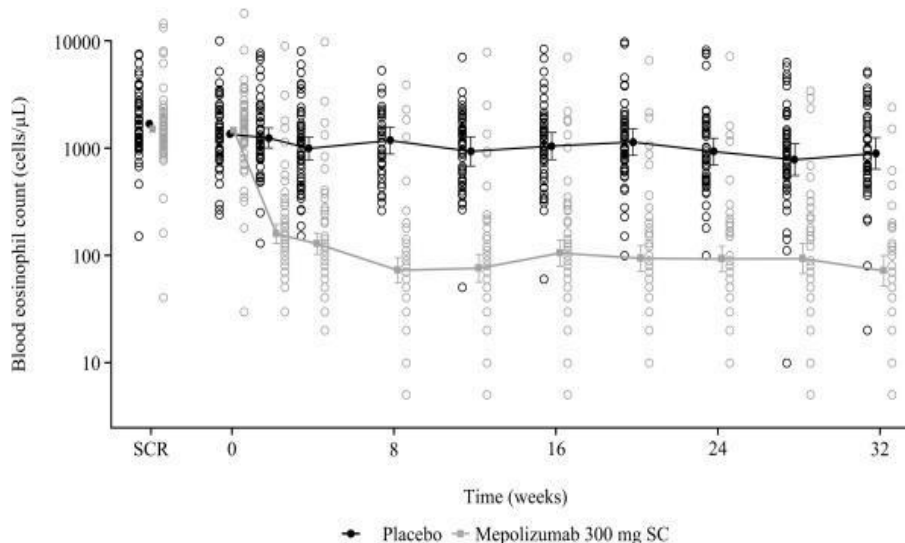
Parametr	MEPO (n=54)	PLC (n=54)	Stosunek (MEPO vs PLC) (95% CI)*, wartość p
Pacjenci z dostępnymi danymi w tygodniu 32., n	47	49	-
Średnia LS (logarytmy SE), komórki/ μ L	70 (0,170)	900 (0,169)	-
Stosunek średniej LS do wartości bazowej (logarytmy SE)	0,05 (0,170)	0,63 (0,169)	0,08 (0,05; 0,13); <0,001

Skróty: LS — metoda najmniejszych kwadratów; SE — błąd standardowy.

*Dane zostały przekształcone logarymicznie przed analizą; wartości zerowe zastąpiono wartością 0,005 przed przekształceniem logarymicznym.



Rycina 5. Skorygowana średnia geometryczna liczby eozynofiliów we krwi [200622]



Rycina 6. Liczba eozynofiliów we krwi – HES [200622]

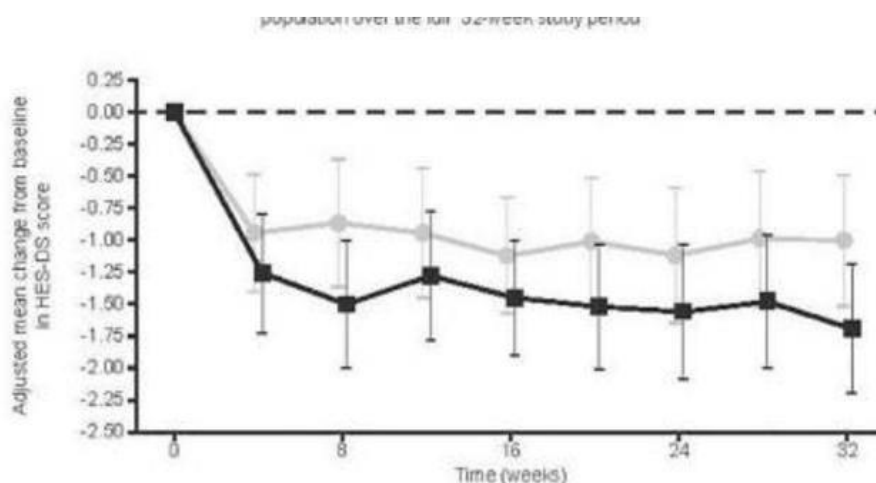
Zmiana nasilenia objawów HES na podstawie HES-DS w 32. tyg. w stosunku do wartości wyjściowych

Na początku badania RCT 200622 domeny objawów zostały zidentyfikowane przez pacjentów jako najbardziej uciążliwe z następującą częstością: objawy ze strony układu oddechowego (56%), objawy skórne (49%), bóle mięśni/stawów (41%), objawy ze strony nosa/zatok (38%), bóle/wzdęcia brzucha (37%) i dreszcze/poty (14%). Mediana (zakres) wyjściowych wyników HES-DS była podobna u pacjentów otrzymujących MEPO + SoC vs PLC + SoC [4,18 (0,3 - 9,4) vs 4,37 (0,0 - 9,2)]. Stosowanie MEPO + SoC wiązało się ze statystycznie istotną poprawą w porównaniu z PLC + SoC w zakresie zmiany od wyjściowego wyniku HES-DS w tygodniu 32. ($p=0,001$). Mediana zmiany od wartości wyjściowych przy zastosowaniu MEPO + SoC wyniosła -1,19 w porównaniu z -0,13 w przypadku PLC + SoC. Analiza parametryczna wykazała poprawę wyników u pacjentów otrzymujących MEPO + SoC w porównaniu z PLC + SoC już po przyjęciu pierwszej dawki (4. tydzień). Poprawa ta utrzymywała się w czasie. Skorygowana średnia zmiana od wartości początkowej w 32. tygodniu wyniosła -0,69 (95% CI: -1,42; 0,03).

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 23. Różnica w średnim wyniku HES-DS w tygodniu 32 w całej populacji [200622]

Punkt końcowy	Zmiana wyniku od wartości wyjściowych		MEPO vs PLC	Wartość p
	MEPO	PLC	Różnica średnich (95% CI)	
Całkowity wynik HES-DS (cała populacja)	-1,19	-0,13	-0,69 (-1,42; 0,03)	0,001



Rycina 7. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w punktacji HES-DS w całkowitej populacji pacjentów w całym 32-tygodniowym okresie badania [200622]

W analizie dla poszczególnych domen w całej populacji, u pacjentów otrzymujących MEPO + SoC zaobserwowano poprawę w porównaniu z PLC + SoC we wszystkich domenach z wyjątkiem objawów skórnych, przy czym różnica w domenie dreszczy/potów nie była istotna statystycznie ($p=0,05$ dla domeny dreszczy/potów, $p<0,05$ dla wszystkich innych objawów pozaskórnych). Żaden pacjent z grupy MEPO + SoC nie doświadczył pogorszenia objawów choroby. Wyniki analizy parametrycznej były zgodne z analizą nieparametryczną, pokazując większą redukcję punktacji określającej nasilenie objawów dla MEPO + SoC vs PLC + SoC. W przypadku analizy wyników dla poszczególnych domen u tych pacjentów, którzy zgłaszali daną domenę jako najbardziej uciążliwą na początku badania, zaobserwowano istotną statystycznie poprawę u pacjentów otrzymujących MEPO + SoC vs PLC + SoC w przypadku objawów oddechowych ($p=0,01$). Nieistotną statystycznie poprawę liczbową zaobserwowano dla wszystkich innych domen z wyjątkiem skóry. Analiza parametryczna dodatkowo potwierdziła powyższe ustalenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Różnica w średnim wyniku HES-DS według domeny w 32. tygodniu w całej populacji i w podgrupie pacjentów, którzy na początku badania zgłosili daną domenę jako najbardziej uciążliwą [200622]

Punkt końcowy	Liczba pacjentów*		MEPO vs PLC	Wartość p
	MEPO	PLC		
Wynik HES-DS (cała populacja, różnica średnich (95% CI))				
Ból brzucha/wzdęcia	50	47	-0,70 (-1,39; 0,00)	0,049
Oddychanie	50	47	-0,91 (-1,68; -0,13)	0,022
Dreszcze/poty	50	47	-0,78 (-1,47; -0,09)	0,026
Mięśnie/stawy	50	47	-0,76 (-1,52; 0,01)	0,052
Nos/zatoki	50	47	-0,75 (-1,53; 0,03)	0,059
Skóra	50	47	-0,25 (-1,04; 0,53)	0,522
Wynik HES-DS (pacjenci zgłaszający domenę jako najbardziej uciążliwą, różnica średnich (95% przedział ufności)†)				
Ból brzucha/wzdęcia	15	23	-1,18 (-2,43; 0,06)	0,062
Oddychanie	28	29	-1,44 (-2,56; -0,32)	0,013
Dreszcze/poty	10	3	-1,75 (-3,74; 0,25)	0,081
Mięśnie/stawy	23	19	-0,91 (-2,37; 0,56)	0,216
Nos/zatoki	21	17	-0,65 (-2,03; 0,73)	0,346
Skóra	23	21	0,16 (-1,21; 1,52)	0,815

*Liczba pacjentów, dla których analizowano dane.

†Różnica średnich pokazana tylko dla pacjentów, dla których dostępne były dane w 32. tygodniu.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie pierwotne RCT 200622

W rozdziale przedstawiono wyniki z badania RCT 200622 dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia MEPO + SoC vs PLC + SoC. W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie dane raportowane w badaniu 200622. W przypadku wszystkich 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 25. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu [200622]

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	47/54 (87,0%)	48/54 (88,9%)	0,84 (0,26; 2,68)	0,7676	-1,85 (-14,12; 10,42)	0,7674	-
	Dowolne zdarzenie, które nastąpiło w trakcie terapii	47/54 (87,0%)	48/54 (88,9%)	0,84 (0,26; 2,68)	0,7676	-1,85 (-14,12; 10,42)	0,7674	-
	Zdarzenie powiązane ze stosowanym leczeniem*	7/54 (13,0%)	12/54 (22,2%)	0,52 (0,19; 1,45)	0,2110	-9,26 (-23,51; 5,00)	0,2030	-
	Zdarzenie prowadzące do przerwania terapii	2/54 (3,7%)	0/54 (0,0%)	5,19 (0,24; 110,70)	0,2915	3,70 (-2,35; 9,75)	0,2302	-
	Zdarzenie prowadzące do wycofania pacjenta z badania	2/54 (3,7%)	1/54 (1,9%)	2,04 (0,18; 23,17)	0,5658	1,85 (-4,34; 8,04)	0,5576	-
Poważne zdarzenia niepożądane	Ogółem	9/54 (16,7%)	10/54 (18,5%)	0,88 (0,33; 2,37)	0,8006	-1,85 (-16,21; 12,51)	0,8004	-
	Dowolne zdarzenie, które nastąpiło w trakcie terapii	8/54 (14,8%)	10/54 (18,5%)	0,77 (0,28; 2,12)	0,6062	-3,70 (-17,74; 10,34)	0,6051	-
	Zdarzenie powiązane z leczeniem*	0/54 (0,0%)	0/54 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,55; 3,55)	1,0000	-

Punkt końcowy	MEPO n/N (%)	PLC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)	
			OR (95 %CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p		
Zdarzenie zakończone zgonem	0/54 (0,0%)	1/54 (1,9%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4969	-1,85 (-6,83; 3,13)	0,4663	-	
	1/54 (1,9%)	0/54 (0,0%)	3,06 (0,12; 76,70)	0,4969	1,85 (-3,13; 6,83)	0,4663	-	
Reakcje ogólnoustrojowe lub miejscowe występujące w trakcie leczenia	0/54 (0,0%)	1/54 (1,9%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4969	-1,85 (-6,83; 3,13)	0,4663	-	
	2/54 (3,7%)	4/54 (7,4%)	0,48 (0,08; 2,74)	0,4097	-3,70 (-12,32; 4,91)	0,3993	-	
Nowotwory złośliwe [†]	1/54 (1,9%)	0/54 (0,0%)	3,06 (0,12; 76,70)	0,4969	1,85 (-3,13; 6,83)	0,4663	-	
Najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia [#]	Zapalenie oskrzeli	10/54 (18,5%)	8/54 (14,8%)	1,31 (0,47; 3,61)	0,6062	3,70 (-10,34; 17,74)	0,6051	-
	Biegunka	7/54 (13,0%)	5/54 (9,3%)	1,46 (0,43; 4,92)	0,5420	3,70 (-8,13; 15,54)	0,5396	-
	Ból głowy	7/54 (13,0%)	7/54 (13,0%)	1,00 (0,33; 3,07)	1,0000	0,00 (-12,67; 12,67)	1,0000	-
	Zapalenie nosogardzieli	7/54 (13,0%)	7/54 (13,0%)	1,00 (0,33; 3,07)	1,0000	0,00 (-12,67; 12,67)	1,0000	-
	Ból kończyny	2/54 (3,7%)	6/54 (11,1%)	0,31 (0,06; 1,60)	0,1609	-7,41 (-17,19; 2,37)	0,1376	-
	Świąd	7/54 (13,0%)	4/54 (7,4%)	1,86 (0,51; 6,77)	0,3456	5,56 (-5,80; 16,92)	0,3378	-
	Nieżyt nosa	6/54 (11,1%)	5/54 (9,3%)	1,23 (0,35; 4,28)	0,7507	1,85 (-9,55; 13,26)	0,7503	-
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	2/54 (3,7%)	8/54 (14,8%)	0,22 (0,04; 1,09)	0,0645	-11,11 (-21,84; -0,38)	0,0424	-
Zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, które wystąpiły w trakcie leczenia ^{**}	Arytmia	0/54 (0,0%)	1/54 (1,9%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4969	-1,85 (-6,83; 3,13)	0,4663	-
	Migotanie przedsionków	1/54 (1,9%)	0/54 (0,0%)	3,06 (0,12; 76,70)	0,4969	1,85 (-3,13; 6,83)	0,4663	-
	Blok lewej odnogi pęczka Hisa	0/54 (0,0%)	1/54 (1,9%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4969	-1,85 (-6,83; 3,13)	0,4663	-
	Kołatanie serca	0/54 (0,0%)	2/54 (3,7%)	0,19 (0,01; 4,11)	0,2915	-3,70 (-9,75; 2,35)	0,2302	-
	Kardiomiopatia restrykcyjna	1/54 (1,9%)	0/54 (0,0%)	3,06 (0,12; 76,70)	0,4969	1,85 (-3,13; 6,83)	0,4663	-
	Tachykardia	1/54 (1,9%)	0/54 (0,0%)	3,06 (0,12; 76,70)	0,4969	1,85 (-3,13; 6,83)	0,4663	-

eCRF - elektroniczna Karta Obserwacji Pacjenta (ang. Case Report Form); MedDRA - Słownik Medyczny dla Działań Regulacyjnych (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities).

* Grupy były maskowane w momencie przypisywania statusu przez badaczy.

† Zgłoszono jeden przypadek śmiertelny (z powodu HES, zapalenia płuc, niewydolności oddechowej i wstrząsu septycznego), ale nie uznano tego za związane z leczeniem.

‡ Badacz nie uznał tego zdarzenia za reakcję ogólnoustrojową spełniającą kryteria anafilaksji Sampsona.

§ Identyfikowany przez badacza w eCRF przeznaczonej do gromadzenia danych na temat reakcji ogólnoustrojowych.

|| Identyfikowany przez badacza w eCRF zaprojektowanej w celu gromadzenia danych na temat reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

¶ Identyfikowane na podstawie wcześniej określonych standardowych zapytań MedDRA.

Zgłaszane u ≥10% pacjentów w dowolnej grupie leczenia.

** AE w klasie układów i narządów zaburzeń serca.

4.2.3. Wyniki badania fazy przedłużonej

Profil bezpieczeństwa

W badaniu Gleich 2021 spośród 104 pacjentów, którzy ukończyli podwójnie zaślepienie badanie RCT 200622, 98% (n=102; pacjenci wcześniej przyjmujący PLC + SoC: n=52; pacjenci wcześniej przyjmujący MEPO + SoC: n=50) włączono do badania fazy przedłużonej. W powyższym badaniu wszyscy pacjenci otrzymywali MEPO + SoC przez średnio 4,6 miesiąca. Wszystkich 102 włączonych pacjentów włączono do populacji bezpieczeństwa. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane [Gleich 2021]

Zdarzenia niepożądane (AE)		Pacjenci, n (%)		
		MEPO 300 mg		
		Wcześniejsze PLC (n=52)	Wcześniejszy MEPO (n=50)	Wszyscy pacjenci (n=102)
Dowolne zdarzenia niepożądane	Ogółem	40 (77)	26 (52)	66 (65)
Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia	Ogółem	38 (73)	24 (48)	62 (61)
Najczęstsze* AE w trakcie leczenia, według preferowanej terminologii	Biegunka	8 (15)	4 (8)	12 (12)
	Świąd	4 (8)	3 (6)	7 (7)
	Ból głowy	4 (8)	2 (4)	6 (6)
	Wymioty	6 (12)	0	6 (6)
	Ból stawów	4 (8)	1 (2)	5 (5)
	Zaparcie	2 (4)	3 (6)	5 (5)
	Zapalenie nosogardzieli	2 (4)	3 (6)	5 (5)
	Mdłości	3 (6)	2 (4)	5 (5)
	Zapalenie zatok	2 (4)	3 (6)	5 (5)
Związane z leczeniem† AE, według klasyfikacji układów i narządów	Ogółem	11 (21)	4 (8)	15 (15)
	Zaburzenia ogólne i reakcje miejscowe	3 (6)	3 (6)	6 (6)
	Zaburzenia układu nerwowego	3 (6)	1 (2)	4 (4)
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 (8)	0	4 (4)
	Zakażenia i zarażenia	2 (4)	0	2 (2)
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 (2)	0	1 (<1)
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 (2)	0	1 (<1)
	Zaburzenia psychiczne	1 (2)	0	1 (<1)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 (2)	0	1 (<1)	
AE prowadzące do przerwania badanego leczenia	Ogółem	1 (2)	0	1 (<1)
AE prowadzące do wycofania się z badania	Ogółem	1 (2)	0	1 (<1)
AE występujące po leczeniu‡, według klasy układów i narządów	Ogółem	6 (12)	5 (10)	11 (11)
	Zakażenia i zarażenia	2 (4)	2 (4)	4 (4)
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3 (6)	0	3 (3)

Zdarzenia niepożądane (AE)		Pacjenci, n (%)		
		MEPO 300 mg		
		Wcześniejsze PLC (n=52)	Wcześniejszy MEPO (n=50)	Wszyscy pacjenci (n=102)
	Zaburzenia ogólne i reakcje miejscowe [‡]	2 (4)	1 (2)	3 (3)
	Zaburzenia układu nerwowego	1 (2)	1 (2)	2 (2)
	Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0	1 (2)	1 (<1)
	Schorzenia ucha i błędnika	1 (2)	0	1 (<1)
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 (2)	0	1 (<1)
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0	1 (2)	1 (<1)
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 (2)	0	1 (<1)
AE zakończone zgonem	Ogółem	0	0	0

Skróty: AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); MedDRA - Słownik Medyczny dla Działań Regulacyjnych (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities).

* Zgłaszane dla $\geq 5\%$ pacjentów.

† Według oceny badacza.

‡ Definiowane jako działania niepożądane, które rozpoczęły się później niż 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki mepolizumabu.

Tabela 27. Poważne zdarzenia niepożądane [Gleich 2021]

Poważne zdarzenia niepożądane (SAE)		Pacjenci, n (%)		
		MEPO 300 mg		
		Wcześniejsze PLC (n=52)	Wcześniejszy MEPO (n=50)	Wszyscy pacjenci (n=102)
Dowolne poważne zdarzenie niepożądane (SAE)	Ogółem	6 (12)	3 (6)	9 (9)
SAE występujące w trakcie leczenia, według preferowanej terminologii	Ogółem	6 (12)	2 (4)	8 (8)
	Bakteriemia	0	1 (2)	1 (<1)
	Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	0	1 (2)	1 (<1)
	Zapalenie uchyłków	0	1 (2)	1 (<1)
	Eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit	1 (2)	0	1 (<1)
	Infekcja przewodu pokarmowego	1 (2)	0	1 (<1)
	Infekcyjne zaostrzenia rozstrzeni oskrzeli	1 (2)	0	1 (<1)
	Zwichnięcie stawu	1 (2)	0	1 (<1)
	Infekcja <i>Mycobacterium abscessus</i>	0	1 (2)	1 (<1)
	Ropień okołowątrobowy	0	1 (2)	1 (<1)
	Chłoniak z obwodowych komórek T nieokreślony	1 (2)	0	1 (<1)
	Zapalenie płuc	1 (2)	0	1 (<1)
	Zapalenie zatok	1 (2)	0	1 (<1)

Poważne zdarzenia niepożądane (SAE)		Pacjenci, n (%)		
		MEPO 300 mg		
		Wcześniej PLC (n=52)	Wcześniej MEPO (n=50)	Wszyscy pacjenci (n=102)
SAE występujące w trakcie leczenia związane z leczeniem*, według klasy układów i narządów oraz preferowanej terminologii	Ogółem	1 (2)	0	1 (<1)
	Zakażenia i zarażenia	1 (2)	0	1 (<1)
	Zapalenie zatok	1 (2)	0	1 (<1)
SAE prowadzące do przerwania leczenia objętego badaniem	Ogółem	0	0	0
SAE prowadzące do wycofania się z badania	Ogółem	0	0	0
SAE występujące po leczeniu†, według klasy układów i narządów i preferowanej terminologii	Ogółem	0	1 (2)	1 (<1)
	Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0	1 (2)	1 (<1)
	Zespół hipereozynofilowy‡	0	1 (2)	1 (<1)
SAE zakończone zgonem	Ogółem	0	0	0
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)				
Reakcje ogólnoustrojowe§	Ogółem	3 (6)	0	3 (3)
	Anafilaksja	0	0	0
	Reakcje alergiczne (nadwrażliwość typu I)	2 (4)	0	2 (2)
	Inne reakcje ogólnoustrojowe	2 (4)	0	2 (2)
Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia§	Ogółem	3 (6)	3 (6)	6 (6)
Wszystkie infekcje¶	Ogółem	18 (35)	18 (36)	36 (35)
Potencjalne infekcje oportunistyczne#	Ogółem	1 (2)	1 (2)	2 (2)
	Infekcja bakterią M abscessus	0	1 (2)	1 (1)
	Opryszczka jamy ustnej	1 (2)	0	1 (1)
Nowotwory¶	Ogółem	3 (6)	1 (2)	4 (4)
	Łagodny nowotwór piersi	0	1 (2)	1 (1)
	Choroba Bowena	1 (2)	0	1 (1)
	Chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony	1 (2)	0	1 (1)
	Mięśniak macicy	1 (2)	0	1 (1)
Nowotwory złośliwe**	Ogółem	2 (4)	0	2 (2)
	Choroba Bowena	1 (2)	0	1 (1)
	Chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony	1 (2)	0	1 (1)

Poważne zdarzenia niepożądane (SAE)		Pacjenci, n (%)		
		MEPO 300 mg		
		Wcześniej PLC (n=52)	Wcześniej MEPO (n=50)	Wszyscy pacjenci (n=102)
Zaburzenia serca [¶]	Ogółem	2 (4)	0	2 (2)
	Blok prawej odnogi pęczka Hisa	1 (2)	0	1 (1)
	Kołatanie serca	1 (2)	0	1 (1)
Poważne AESI	Infekcje [§]	3 (6)	2 (4)	5 (5)
	Zaburzenia serca [¶]	0	0	0
	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe i zakrzepowozatorowe ^{**}	0	0	0

Skróty: SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event); MedDRA - Słownik Medyczny dla Działań Regulacyjnych (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Poważne zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane: (1) śmiertelne, (2) zagrażające życiu, (3) wymagające hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, (4) powodujące trwałą niepełnosprawność lub niesprawność, (5) powodujące wrodzone wady lub anomalie, lub (6) inne.

*Według oceny badacza.

†Zdefiniowane jako SAE, które rozpoczęły się później niż 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki mepolizumabu.

‡Podczas tego zdarzenia zarejestrowano liczbę eozynofiliów we krwi wynoszącą 120 komórek/ μ l. Zdarzenie to zostało zidentyfikowane przez badacza prowadzącego jako „zaostrenie HES”.

§Identyfikowane przez badacza w formularzach opisów przypadków przeznaczonych do gromadzenia danych na temat reakcji ogólnoustrojowych i reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

||Uważane przez badacza za reprezentatywne reakcje ogólnoustrojowe spełniające kryteria anafilaksji Sampsona.

¶Preferowane terminy w klasach układów i narządów dotyczące zakażeń i zarażeń, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym cyst i polipów) oraz zaburzeń serca (MedDRA wersja 22.1).

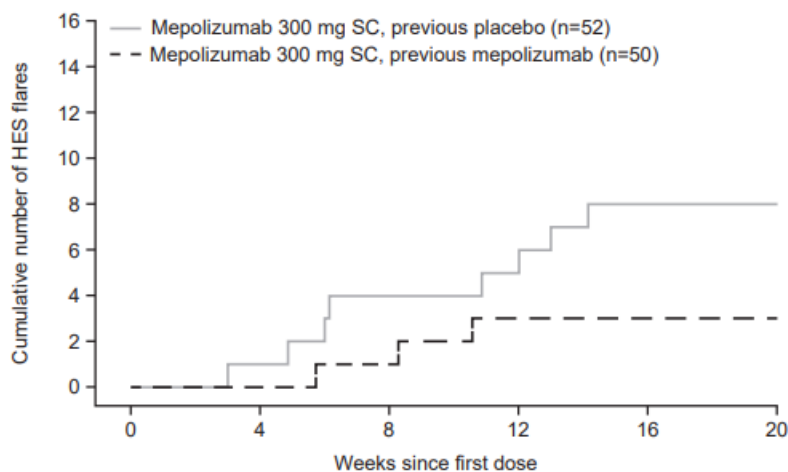
#Zidentyfikowane na podstawie opublikowanej listy patogenów i/lub prezentacji konkretnych patogenów, które należy uwzględnić jako potencjalne zakażenia oportunistyczne w kontekście terapii biologicznych.

** Identyfikowane na podstawie wcześniej określonych, standardowych zapytań ze słownika MedDRA (wersja 22.1).

Skuteczność

W trakcie 20-tygodniowego okresu leczenia w badaniu fazy przedłużonej odnotowano w sumie 11 zaostreń HES u 9 pacjentów (w grupie wcześniej przyjmującej PLC + SoC odnotowano 8 zdarzeń u 6 pacjentów, 2 pacjentów doświadczyło 2 zaostreń, a pozostałych 4 pacjentów po 1 zaostreniu; w grupie wcześniej przyjmującej MEPO + SoC wystąpiły 3 zdarzenia u 3 pacjentów).

Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.

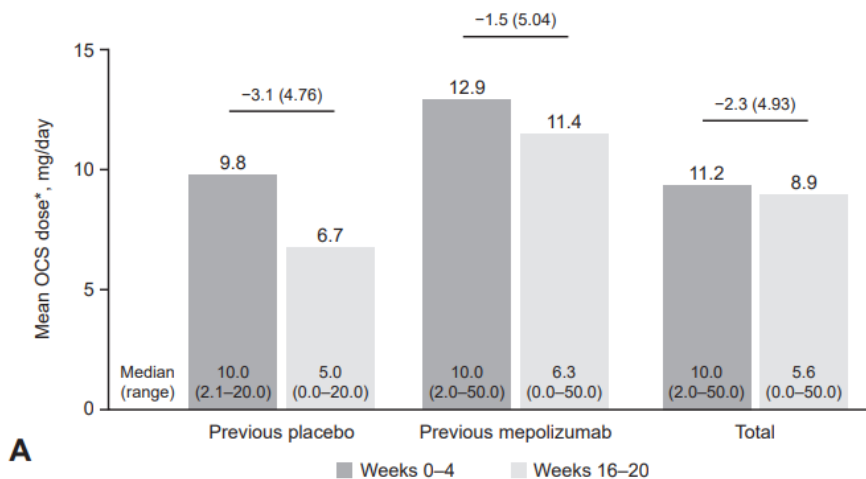


Rycina 8. Łączna liczba zaostreń HES w otwartym badaniu fazy przedłużonej [Gleich 2021]

U wszystkich 6 pacjentów z grupy otrzymującej wcześniej PLC + SoC, u których wystąpiło zaostrenie w badaniu, wystąpiło również 2 lub więcej zaostreń we wcześniejszym badaniu podwójnie zaślepionym. Spośród 3 pacjentów z grupy otrzymującej wcześniej MEPO + SoC, u których wystąpiło zaostrenie, u 1 odnotowano zaostrenie w badaniu podwójnie zaślepionym. Roczna częstość zaostreń (95% CI) w badaniu

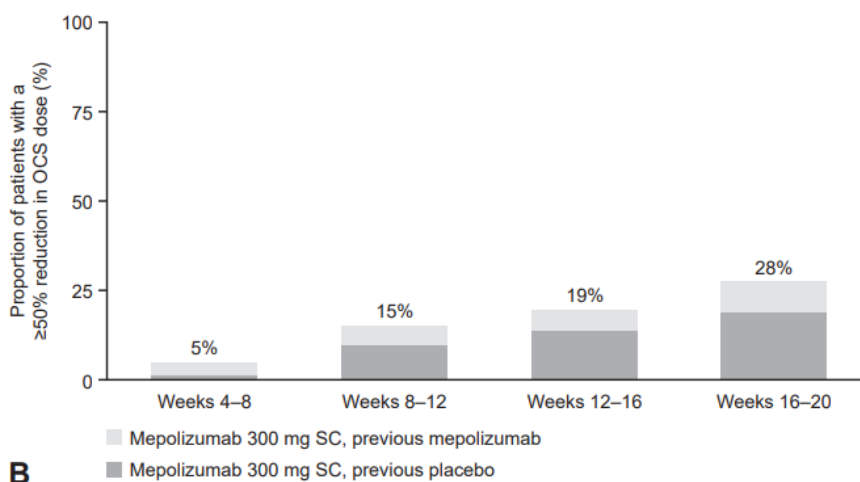
wyniosła ogółem 0,26 (0,13–0,52) zdarzeń/rok, 0,37 (0,16–0,86) zdarzeń/rok w grupie wcześniej przyjmującej PLC + SoC i 0,14 (0,04–0,49) zdarzeń/rok w grupie wcześniej przyjmującej MEPO + SoC.

Na początku badania łącznie 73 pacjentów otrzymywało OCS, z czego 39 otrzymywało średnią dawkę 10 mg/d lub większą. W tygodniach 16.–20. badania dostępne były dane dotyczące OCS odpowiednio dla 72 i 38 pacjentów w każdej z tych populacji. Wśród pacjentów otrzymujących OCS na początku badania, całkowite średnie (SD) zmniejszenie dawki OCS pomiędzy tygodniami 0.-4. a tygodniami 16.-20. wyniosło -2,3 (4,93) mg/d (-3,1 (4,76) i -1,5 (5,04) mg/d odpowiednio dla pacjentów w grupie wcześniej przyjmującej PLC + SoC i grupie wcześniej przyjmującej MEPO + SoC). Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 9. Zmiana średniej dziennej dawki przyjmowanych OCS pomiędzy tygodniami 0.-4. a tygodniami 16.-20. [Gleich 2021]

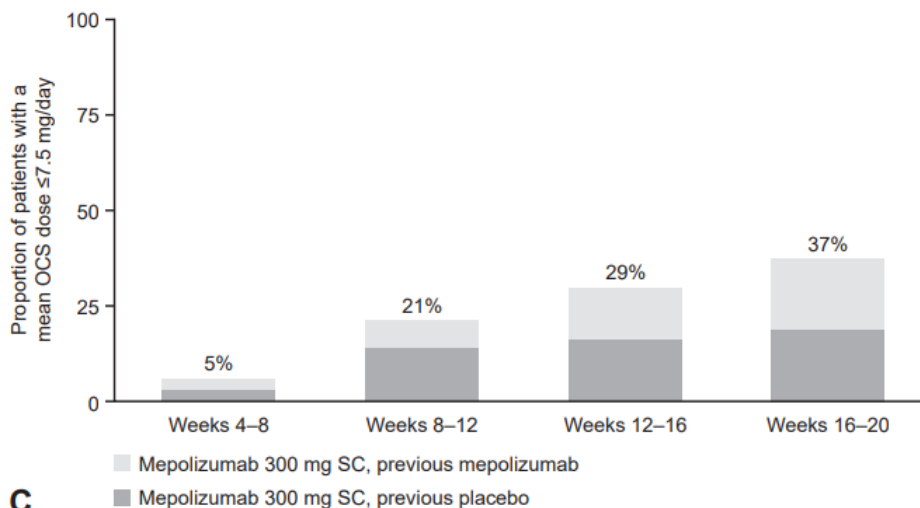
Dwudziestu pacjentów osiągnęło zmniejszenie średniej dawki dobowej OCS o 50% lub więcej (28%; odpowiednio 14 i 6 pacjentów w grupie wcześniej przyjmującej PLC + SoC i w grupie wcześniej przyjmującej MEPO + SoC). Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 10. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto zmniejszenie dawki OCS o $\geq 50\%$ [Gleich 2021]

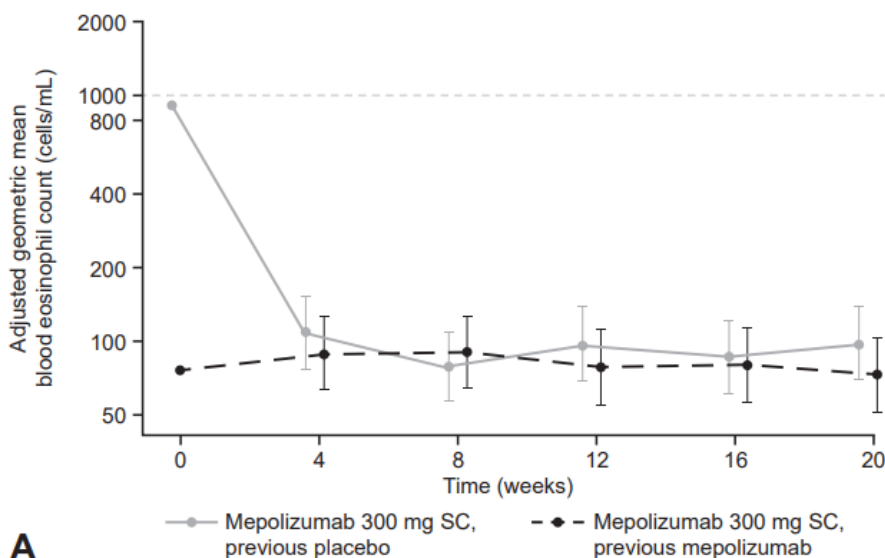
Wśród pacjentów otrzymujących OCS w dawce 10 mg/d lub większej na początku badania, 14 (37%) otrzymywało 7,5 mg/d lub mniej w tygodniach 16.–20. (7 w grupie wcześniej przyjmującej PLC + SoC i 7 w grupie wcześniej otrzymującej MEPO + SoC). Mediany dziennych dawek OCS były takie same u pacjentów otrzymujących wcześniej PLC + SoC i MEPO + SoC w badaniu podwójnie zaślepionym (10,0 mg/d dla obu grup).

Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.

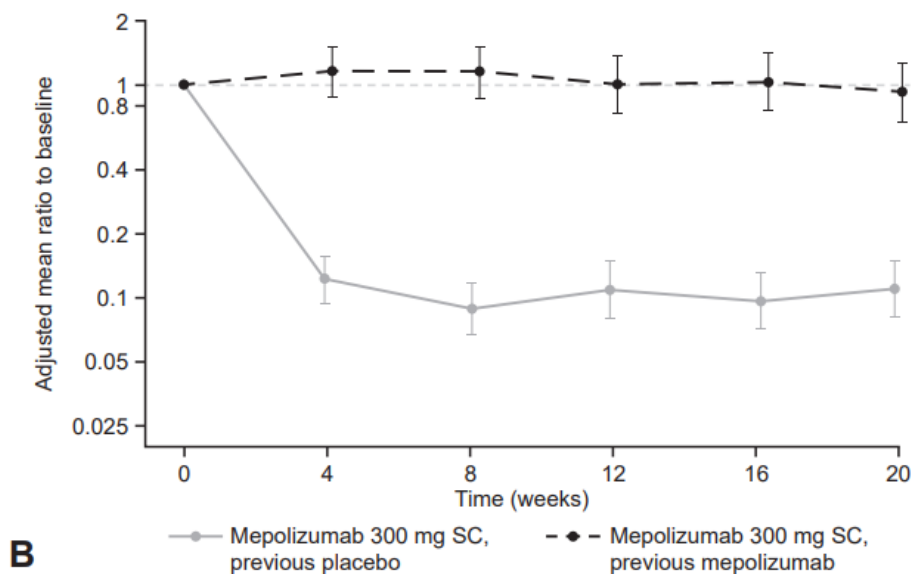


Rycina 11. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto zmniejszenie średniej dawki OCS do ≤ 7,5 mg/dobę [Gleich 2021]

U pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali PLC + SoC w podwójnie zaślepionym badaniu, średnia geometryczna (SD log) liczby eozynofiliów we krwi na początku badania wynosiła 910 (1,142) komórek/ μ L. W ciągu 20 tygodni leczenia w badaniu nastąpiło zmniejszenie tej liczby do wartości od 70 (1,148) do 110 (1,262) komórek/ μ L. Odpowiadało to skorygowanemu średniemu zmniejszeniu liczby eozynofiliów we krwi o 88% w 4. tygodniu, które utrzymywało się do 20. tygodnia (89% zmniejszenie w tygodniu 20.). Szczegóły przedstawiono na poniższych rycinach.

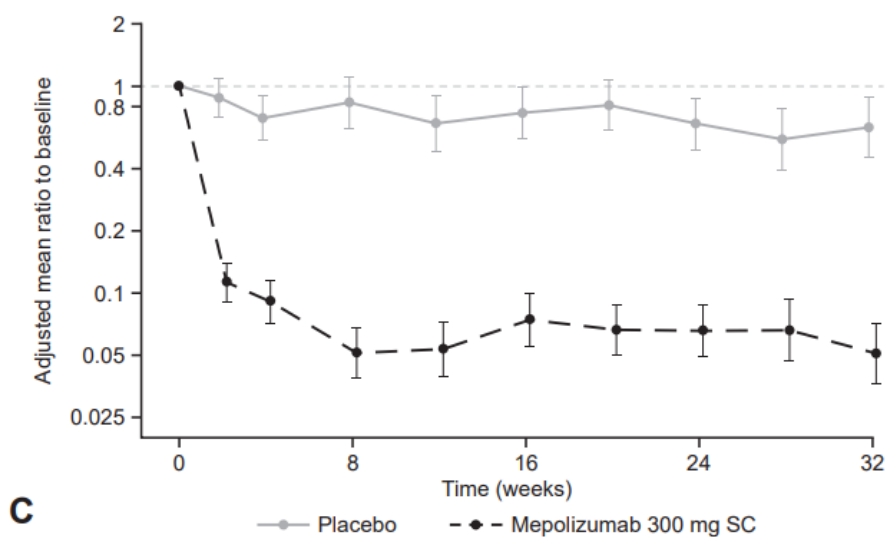


Rycina 12. Skorygowana średnia geometryczna liczby eozynofiliów we krwi (komórki/ μ L) [Gleich 2021]



Rycina 13. Skorygowane średnie zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi w stosunku do wartości wyjściowych [Gleich 2021]

W przypadku pacjentów leczonych MEPO + SoC w badaniu podwójnie zaślepionym średnia geometryczna (SD log) liczby eozynofiliów we krwi na początku badania wynosiła 80 (1,349) komórek/ml i utrzymywała się na podobnym poziomie do 20. tygodnia. Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rysunek 14. Skorygowane średnie zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi w stosunku do wartości wyjściowych w badaniu podwójnie zaślepionym [Gleich 2021]

4.2.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne

Tabela 28. Charakterystyka i wyniki odnalezonego przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki i wnioski końcowe
<p>Alves Júnior 2021</p>	<p>Cel Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w leczeniu zespołu hipereozynofilowego (HES).</p> <p>Przeszukane bazy Medline, Cochrane Library, Lilacs/Bireme.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Do marca 2021 r.</p> <p>Populacja Dorośli i dzieci z HES, z negatywnym wynikiem testu na obecność translokacji genu fuzyjnej kinazy tyrozynowej FIP1L1-PDGFR.</p> <p>Interwencja Mepolizumab</p> <p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT i badania obserwacyjne z grupą kontrolną, które zostały opublikowane lub przedstawione w formie podsumowania w języku angielskim, hiszpańskim i portugalskim. • Uczestnicy: dorośli i dzieci z HES, z negatywnym wynikiem testu na obecność translokacji genu fuzyjnej kinazy tyrozynowej FIP1L1-PDGFR. • Interwencja: stosowanie MEPO w dowolnej dawce lub drodze podawania. • Komparator: inne metody leczenia, w tym placebo. • Wyniki: wskaźnik hospitalizacji związany z HES, zachorowanie lub pogorszenie choroby, nawrót choroby/niepowodzenie leczenia, działania niepożądane związane z leczeniem. • Dawka prednizonu ≤ 10 mg/dzień przez ≥ 8 tygodni i liczba eozynofili $< 600/\text{ml}$ przez ≥ 8 tygodni. <p>Źródło finansowania Badanie nie było finansowane przez żadną organizację, instytucję czy uniwersytet.</p>	<p>Włączone badania dotyczące mepolizumabu Roufosse 2020, Roufosse 2010, Rothenberg 2008</p> <p>Wyniki Analizowane badania wykazały skuteczność leczenia mepolizumabem w zakresie zmniejszenia dawki prednizonu przyjmowanej przez pacjentów, zmniejszenia liczby eozynofili we krwi obwodowej oraz zmniejszenia liczby nawrotów choroby i przypadków niepowodzenia terapii.</p> <p>Wnioski Zaobserwowano pozytywne efekty w zakresie zmniejszenia dawki prednizonu i liczby eozynofili u kontrolowanych pacjentów, a także zmniejszenia liczby nawrotów/niepowodzeń terapeutycznych. Autorzy opracowania wskazują, że wyniki należy traktować ostrożnie, ze względu na niedobór badań, które umożliwiłyby odpowiednią ocenę stosowania MEPO w różnych dawkach i drogach podawania w leczeniu HES, zarówno u pacjentów niekontrolowanych, jak i kontrolowanych klinicznie.</p>

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

Nie dotyczy.

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

Identyfikacyjność

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 odpornej 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

HES

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z HES najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (13%), zakażenia układu moczowego (9%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (każde 7%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z badań kontrolowanych placebo dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej u pacjentów otrzymujących mepolizumab podskórną (sc.) w dawce 100 mg (n=263), z trwającego 52 tygodnie, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślepą 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

ślepią 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 29. 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 HES

W 32-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo 1 pacjent (2%) zgłosił reakcję ogólnoustrojową (inną) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg (wielogniskową reakcją skórą) i nie było zgłoszeń od żadnego pacjenta w grupie otrzymującej placebo.

Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, HES

W badaniu kontrolowanym placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. pieczenie, świąd) występowały z częstością 7% u pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg w porównaniu do 4% 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, (oraz bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu u dzieci z EGPA i 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 VigiBase⁸, 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 24 641.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym nieskuteczność leku – 1 630, zmęczenie – 1 160, złe samopoczucie – 845); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (w tym problem pominięcia dawki produktu – 4 445, przypadkowe narażenie na działanie produktu – 1 046, narażenie poprzez kontakt ze skórą – 1 025); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (w tym astma – 2 295, duszność – 2 239, kaszel – 1 320).

ADRReports

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

Tabela 30. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 344
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 984
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 890
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 681
Zaburzenia układu nerwowego	1 419
Badania diagnostyczne	1 292
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 246
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 239
Zaburzenia żołądka i jelit	934
Zaburzenia psychiczne	891
Zaburzenia układu immunologicznego	675
Procedury medyczne i chirurgiczne	629
Zaburzenia naczyniowe	541
Uwarunkowania społeczne	523
Zaburzenia serca	478
Zaburzenia w obrębie oka	412
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	391
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	390
Kwestie związane z produktem	261
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	199
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	196
Zaburzenia ucha i błędnika	190
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	182
Zaburzenia endokrynologiczne	115
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	95

⁸ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 09.01.2025 r.]

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	77
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	33

Z danych na dzień 09.01.2025⁹ r. wśród chorych stosujących mepolizumab (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 3 344; zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – 2 984 oraz zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi – 1 890.

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 pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES).

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami celem leczenia HES jest osiągnięcie remisji objawów klinicznych. Wytyczne kliniczne WHO 2024 wskazują, iż mepolizumab wykazał skuteczność w zmniejszaniu ryzyka zaostrzeń i jako terapia oszczędzająca sterydy u pacjentów z I-HES. Po zaprzestaniu terapii korzyści wydają się być krótkotrwałe i istnieje ryzyko nawrotu eozynofilii. Zgodnie z najnowszymi polskimi wytycznymi (Kuna 2024) w przypadku HES zalecana dawka MEPO wynosi 300 mg co 4 tygodnie. Mepolizumab, z lub bez doustnych GKS w niskiej dawce, jest również zalecany w terapii podtrzymującej w HES.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT 200622 mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MEPO + SoC w porównaniu z PLC + SoC u pacjentów z HES wraz z uzupełnieniem o dane badania fazy przedłużonej Gleich 2021 mającego na celu dalszą ocenę bezpieczeństwa, korzyści klinicznej i farmakodynamiki mepolizumabu. Ponadto do analizy Wnioskodawcy włączono przegląd systematyczny z metaanalizą Alves Junior 2021 dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w leczeniu HES.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź którzy wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, zarówno w przypadku OR [OR=0,31 (95% CI: 0,14; 0,69), p=0,0040] jak i RD [RD= -27,78 (95% CI: -45,62; -9,93), p=0,0023].

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, zarówno w przypadku OR [OR=0,33 (95% CI: 0,14; 0,73), p=0,0065] jak i RD [RD= -25,93 (95% CI: -43,65; -8,20), p=0,0041].

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia HES

W badaniu RCT 200622 w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku efektów wyrażonych jako współczynnik ryzyka [HR=0,34 (95% CI: 0,18; 0,67), p=0,002].

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20.-32.

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20.-32., odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku OR [OR=0,37 (95% CI: 0,15; 0,91), p=0,0311] jak i RD [RD= -18,52 (95% CI: -34,68; -2,36), p=0,0247].

⁹ Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for NUCALA (up to 05/01/2025) <https://www.adrreports.eu/en/search.html#> [dostęp: 09.01.2025 r.]

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20.-32.

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20.-32., odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku OR [OR=0,32 (95%CI: 0,12; 0,86), p=0,0243] jak i RD [RD= -18,52 (95% CI: -33,81; -3,23), p=0,0176].

Skorygowana roczna częstość zaostrzeń choroby

W badaniu RCT 200622 w zakresie skorygowanej rocznej częstości zaostrzeń choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku efektów wyrażonych jako współczynnik częstości [0,34 (0,19; 0,63), p<0,001]. Ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia w okresie leczenia było o 66% niższe u pacjentów leczonych MEPO + SoC vs PLC + SoC.

Zmiana nasilenia objawów HES na podstawie HES-DS w 32. tyg. w stosunku do wartości wyjściowych

Stosowanie MEPO + SoC wiązało się ze statystycznie istotną poprawą w porównaniu z PLC + SoC w zakresie zmiany od wyjściowego wyniku HES-DS w tygodniu 32. (p=0,001). Mediana zmiany od wartości wyjściowych przy zastosowaniu MEPO + SoC wyniosła -1,19 w porównaniu z -0,13 w przypadku PLC + SoC. Analiza parametryczna wykazała poprawę wyników u pacjentów otrzymujących MEPO + SoC w porównaniu z PLC + SoC już po przyjęciu pierwszej dawki (4. tydzień). Poprawa ta utrzymywała się w czasie. Skorygowana średnia zmiana od wartości początkowej w 32. tygodniu wyniosła -0,69 [(95% CI: -1,42; 0,03), p=0,001].

Bezpieczeństwo

W przypadku wszystkich 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 badaniu 200622 jednym z głównych kryteriów wykluczenia chorych była zagrażająca życiu postać HES. W związku z powyższym brak jest danych dot. wpływu ocenianej interwencji na cięższe postacie choroby. Ponadto zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego pacjenci z ciężką postacią HES nie są wykluczeni z terapii mepolizumabem.

W badaniu 200622 czas obserwacji stanowił 32 tygodnie. W ramach badania fazy przedłużonej obserwowano pacjentów przez kolejne 20 tygodni. Okres obserwacji pacjentów w badaniach określa się na krótkotrwały, z uwagi na przewlekły charakter choroby jaką jest HES.

W badaniu 200622 w ramach SoC pacjenci otrzymywali leczenie doustnymi kortykosteroidami i/lub leczenie immunosupresyjne/cytotoksyczne. Różnicę w wyjściowej charakterystyce między ramionami badania 200622 charakteryzuje nierównomierny rozkład względem wcześniejszego leczenia cytotoksycznego/immunosupresyjnego (14 (26%) MEPO + SoC vs 9 (17%) PLC + SoC).

Nie opublikowano danych dotyczących wyników dla wszystkich uwzględnionych w protokole badania eksploracyjnych punktów końcowych, w tym wyników dotyczących jakości życia ocenianych za pomocą kwestionariusza SF-36.

W ramach badania 200622 nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących hospitalizacji oraz wpływu ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów. Nie oceniano również zużycia doustnych kortykosteroidów. Ponadto badanie nie dostarcza danych dotyczących rozwoju choroby związanej z zajęciem narządów.

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 dorosłych pacjentów z aktywnym niemieloidalnym zespołem hipereozynofilowym (ang. *hypereosinophilic syndrome*, HES).

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 ograniczoną ilością dostępnych danych wymaganych do modelowania metodą analizy efektywności kosztów oraz znaczną różnorodnością obrazu choroby i schematów leczenia, a także brakiem danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia oraz wpływu stosowanego leczenia na długość życia.

Porównywane interwencje

Wnioskodawca porównał lek Nucala dodany do standardowej opieki (ang. *standard of care*, SoC) ze stosowaniem samej SoC, która została zdefiniowana jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów (w analizie: prednizon) w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, cytotoksycznymi lub innymi (leki wzięte pod uwagę w analizie: hydroksykarbamid, cyklosporyna, metotreksat, imatynib, azatiopryna oraz interferon α).

Perspektywa

W analizie przedstawiono wyniki z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Wnioskodawca ograniczył się do przeprowadzania analizy w rocznym horyzoncie czasowym.

Model

Analiza opiera się o model ekonomiczny wykonany w programie Microsoft Excel. Model umożliwia wykonanie CCA na podstawie wprowadzonych danych kosztowych oraz danych dotyczących częstości występowania i długości trwania zaostrzeń HES.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględnione koszty

W analizie założono, że całe leczenie (zarówno podstawowe, jak i leczenie zaostrzeń) odbywa się w warunkach ambulatoryjnych.

Uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków,
- koszty zaostrzenia HES: wizyty u odpowiedniego specjalisty oraz wyższych dawek leków,
- koszty kwalifikacji i monitorowania pacjenta w uzgodnionym programie lekowym (PL).

Koszty leku Nucala przyjęto zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, a koszty komparatorów obliczono na podstawie 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. oraz danych DGL za okres od stycznia do września 2024 r. Medianę dziennej dawki prednizonu, tygodniowy

spadek dawki w ramionach Nucala + SoC i SoC oraz początkową dzienną dawkę prednizonu w zaostrzeniu wyznaczono na podstawie danych z badania Rothenberg 2008 (w analizie Wnioskodawcy opisane jako Rothenberg 2018). Dzienną dawką podstawową prednizonu oraz odsetki pacjentów stosujących prednizon, substancje cytotoksyczne/immunosupresyjne oraz inne leki przyjęto zgodnie z danymi z badania Roufosse 2020, natomiast odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki (hydroksymocznik, imatynib, metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna oraz interferon α) – wg publikacji Ogbogu 2009. Dienne dawki podstawowe oraz stosowane w przypadku wystąpienia zaostrzenia dla hydroksymocznika, cyklosporyny, imatynibu oraz interferonu α zostały wyznaczone wg danych z publikacji Ogbogu 2009, dla metotreksatu – wg ChPL Methotrexat-Ebewe, a dla azatiopryny (dawka w zaostrzeniu) – wg ChPL Immunoprin. Przeciętną wagę pacjenta, potrzebną do wyliczenia dawki azatiopryny, oszacowano na podstawie informacji ze strony internetowej www.dietetykazdrowotna.pl.

Koszty zaostrzenia HES dotyczące wizyt u odpowiedniego specjalisty oszacowano, wykorzystując dane nt. częstości występowania poszczególnych rodzajów zaostrzenia z publikacji Pane 2022 oraz koszt wizyty W11 z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 103/2023/DSOZ skorygowany o wycenę punktową świadczeń na podstawie danych nt. umów z NFZ.

Koszty badań diagnostycznych wykonywanych w celu kwalifikacji i monitorowania pacjenta w uzgodnionym PL przyjęto na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych) oraz nr 167/2019/DSOZ (Katalog świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie).

Zaostrzenia choroby

Medianę dni w zaostrzeniu w obydwu ramionach leczenia przyjęto na podstawie danych z badania Pane 2022, a roczną częstość zaostrzeń dla obydwu grup – wg badania Roufosse 2020.

Tabela 31. Przyjęte w analizie wartości dotyczące zaostrzeń HES dla obydwu ramion leczenia

Parametr	Nucala + SoC	SoC
Mediana czasu trwania zaostrzeń [dni]	■	■
Roczna częstość zaostrzeń	■	■
Współczynnik rocznej częstości zaostrzeń pomiędzy grupami leczenia	0,34 (95% CI: 0,19-0,63)	

Użyteczności stanów zdrowia

W wykonanym przez Wnioskodawcę przeglądzie piśmiennictwa nie odnaleziono publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D lub innymi metodami (m.in. SF-6D oraz HUI), spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Wnioskodawca odnotował, iż w badaniu 200622 (NCT02836496) jakość życia oceniana była za pomocą kwestionariusza SF-36, jednakże odstąpił od szacowania wartości użyteczności na podstawie tych danych, uzasadniając to znaczną heterogenicznością przebiegu choroby.

Dyskontowanie

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

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki CCA Wnioskodawcy – rok terapii, perspektywa wspólna i perspektywa NFZ (z RSS i bez RSS)

Kategoria wyników	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	Nucala + SoC	SoC	Nucala + SoC	SoC
Koszt roczny [PLN]				
Perspektywa wspólna	■	■	■	■
Perspektywa NFZ	■	■	■	■
Wyniki zdrowotne [dni]				
Średnia liczba dni zaostrzenia w roku	■	■	■	■

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy roczny koszt leczenia z perspektywy wspólnej wynosi w ramieniu SoC [redacted], a w ramieniu Nucała + SoC z uwzględnieniem RSS [redacted] bez uwzględnienia RSS).

Roczny koszt terapii z perspektywy NFZ, zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wynosi w ramieniu SoC [redacted], a w ramieniu Nucała + SoC z uwzględnieniem RSS [redacted] bez uwzględnienia RSS).

Średnia roczna liczba dni w zaostrzeniu wynosi w analizie w przypadku SoC [redacted], zaś w przypadku Nucała + SoC – [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Ze względu na charakter analizy Wnioskodawca nie przeprowadził analizy ceny progowej.

Ponieważ we wnioskowanym wskazaniu żadne technologie medyczne (w tym również SoC) nie są obecnie refundowane, w ocenie analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

W analizie klinicznej Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości terapii za pomocą leku Nucała oraz SoC nad stosowaniem samej SoC.

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości Wnioskodawca przetestował trzy scenariusze. Dwa z nich uwzględniały inną wartość współczynnika częstości występowania zaostrzeń pomiędzy grupami leczenia Nucała + SoC oraz SoC (wykorzystano dolną i górną granicę przedziału ufności dla tego współczynnika z publikacji Roufosse 2020). W trzecim scenariuszu dla obydwóch ramion leczenia przyjęto taki sam czas trwania zaostrzenia HES, będący średnią z wartości przyjętych dla każdego z ramion w analizie podstawowej.

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy – perspektywa wspólna i perspektywa NFZ (z RSS i bez RSS)

Scenariusz	Koszt roczny [PLN]		Liczba dni w zaostrzeniu rocznie	
	Nucała + SoC	SoC	Nucała + SoC	SoC
Perspektywa wspólna – z RSS (bez RSS)				
Scenariusz podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
A1 (minimalna roczna częstość zaostrzeń w ramieniu Nucała + SoC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
A2 (maksymalna roczna częstość zaostrzeń w ramieniu Nucała + SoC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B1 (taki sam czas trwania zaostrzenia w obydwu ramionach leczenia)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa NFZ – z RSS (bez RSS)				
Scenariusz podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
A1 (minimalna roczna częstość zaostrzeń w ramieniu Nucała + SoC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
A2 (maksymalna roczna częstość zaostrzeń w ramieniu Nucała + SoC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B1 (taki sam czas trwania zaostrzenia w obydwu ramionach leczenia)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości przeprowadzonej przez Wnioskodawcę, przetestowane scenariusze wpływają na zmianę rocznej liczby dni w zaostrzeniu w ramieniu Nucała + SoC (w zakresie od -44,6% do +84,0% – odpowiednio scenariusze A1 i A2) lub w obydwu ramionach (scenariusz B1 – o +80,0% w ramieniu Nucała + SoC oraz o -30,8% w ramieniu SoC). Wpływ zmiany badanych parametrów na wyniki kosztu rocznego w obydwu ramionach leczenia był mniej zaznaczony. Największa zmiana względem wyników scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej wynosiła w ramieniu Nucała + SoC 0,2% kosztu rocznego (scenariusz

A2 z uwzględnieniem RSS), natomiast w ramieniu SoC – -2,7% kosztu rocznego (scenariusz B1). Z perspektywy NFZ największa zmiana wynosiła w ramieniu Nucala + SoC 0,1% kosztu rocznego (scenariusze A1 z uwzględnieniem RSS oraz A2 niezależnie od uwzględnienia RSS), zaś w ramieniu SoC nie odnotowano zmian wyników kosztu rocznego.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 34. 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 dorosłych pacjentów z aktywnym niemieloidalnym zespołem hipereozynofilowym. Formalnie należy wskazać, iż nie odniesiono się jednak do szczegółowych kryteriów kwalifikacji i kryteriów wyłączenia 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	W dokumencie analizy ekonomicznej opisane zostały wyniki z perspektywy wspólnej i z perspektywy NFZ.
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. HES jest chorobą przewlekłą. Wyniki zdrowotne i koszty różniące związane ze stosowaniem leku Nucala 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?	nd	Dyskontowanie nie było wymagane, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekraczał jednego roku.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	W ramach przeglądu wyszukiwano wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D lub innymi metodami (m.in. SF-6D oraz HUI).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawcy nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.
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 wiarygodnego oszacowania wartości QALY i LYG (heterogeniczny charakter choroby oraz brak danych dotyczących wpływu stosowanego leczenia na długość życia – patrz analiza kliniczna [AEK Nucala]), w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów.

- *Krótki horyzont analizy. HES jest chorobą przewlekłą o złożonym przebiegu oraz różnorodnej charakterystyce pacjentów. Ze względu na specyfikę schorzenia oraz jego niedokładne zbadanie, ograniczono się do rocznego horyzontu analizy.*
- *Obecnie pacjenci z HES nie mają dostępu do refundacji jakiegokolwiek leku stosowanego w SoC – leki przyjmowane są off label. Świadczy to o niezaspokojonych potrzebach pacjentów z HES w zakresie leczenia przewlekłego tej choroby. Tym samym brakuje podstaw do uwzględnienia kosztów SoC w analizie z perspektywy NFZ.*
- *Dane dotyczące zużycia zasobów w leczeniu HES oparto na danych pozyskanych z badań klinicznych. Dane te mogą nie odzwierciedlać wiernie rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.*
- *Leczenie zaostrzeń HES 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, że całość opieki nad pacjentami odbywa się w warunkach ambulatoryjnych.*
- *W obliczu braku wystarczających danych dotyczących wizyt i badań diagnostycznych wykonywanych w trakcie terapii SoC, w analizie konserwatywnie założono, że koszt monitorowania leczenia uwzględniany jest wyłącznie w ramieniu preparatu Nucala®. Należy jednak przypuszczać, że pacjenci leczeni za pomocą terapii otrzymywanych off label również będą odbywać wizyty kontrolne, co wpłynie na wzrost kosztów w ramieniu komparatora. Należy również podkreślić, że zarówno w przypadku kwalifikacji do leczenia mepolizumabem, jak i monitorowania terapii, oszacowane koszty przedstawiają wariant maksymalny, w którym pacjent podlega pełnemu kompletowi badań wymienionych w programie lekowym. W praktyce klinicznej zakres badań diagnostycznych wykonywanych w trakcie kontroli leczenia będzie ustalany na podstawie stanu pacjenta oraz obszaru objętego naciekiem eozynofilowym.*

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej

- Jak wskazano w piśmie ws. wymagań minimalnych: „W ramach AE Wnioskodawcy przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów, analizę można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów m.in. w przypadku m.in. braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorami. Biorąc pod uwagę wyniki AKL Wnioskodawcy, wskazujące na przewagę mepolizumabu nad komparatorem w zakresie wszystkich punktów końcowych dot. skuteczności leczenia (w tym odsetka pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby; rocznej częstości zaostrzeń choroby; zmiany nasilenia zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych; zmiany poziomu eozynofili w krwi) oraz biorąc pod uwagę, iż w badaniu 200622 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, przyjęta przez Wnioskodawcę technika analityczna jest niezasadna”. Wnioskodawca nie przedstawił w ramach uzupełnień analizy użyteczności kosztów.

Metodyka analizy

- Wyniki zdrowotne nie zostały w analizie określone w postaci lat życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life years*, QALY). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r.: „Analiza konsekwencji kosztów nie powinna ograniczać się do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych, lecz powinna uwzględniać QALY, LY i inne istotne w danym kontekście wyniki zdrowotne (np. lata życia wolne od przeszczepu, lata życia wolne od progresji). W przypadku oceny wyników zdrowotnych za pomocą QALY lub LY należy również przedstawić wartości współczynników CUR/CER”.
- Wnioskodawca przyjął roczny horyzont czasowy. HES jest chorobą przewlekłą. Wyniki zdrowotne i koszty różniące związane ze stosowaniem leku Nucala będą się ujawniały w ciągu całego życia chorego.
- Wnioskodawca wskazał w analizie, iż obecne schematy leczenia HES są zmienne, przy częstym stosowaniu terapii niezgodnych z zaleceniami, co dodatkowo zwiększa niepewność w modelowaniu choroby. Powyższego twierdzenia nie poparto jednak żadnym odniesieniem do materiałów źródłowych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych ani w obliczeniach Wnioskodawcy. Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził jednokierunkową 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 walidację wewnętrzną. Walidacji zewnętrznej nie przeprowadzono w związku z brakiem danych dotyczących efektywności praktycznej stosowania leku Nucala u dorosłych pacjentów z HES. Wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat przeprowadzenia analizy konwergencji.

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 wynikowych. Walidacja wewnętrzna 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.

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Nucala finansowaniem w ramach programu lekowego we wskazaniu dotyczącym dorosłych pacjentów z aktywnym niemielioidalnym zespołem hipereozynofilowym (ang. *hypereosinophilic syndrome*, HES).

W ramach przeprowadzonej CCA Wnioskodawca porównał lek Nucala dodany do SoC ze stosowaniem samej SoC w rocznym horyzoncie czasowym. SoC została zdefiniowana jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów (w analizie: prednizon) w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, cytotoksycznymi lub innymi (leki wzięte pod uwagę w analizie: hydroksykarbamid, cyklosporyna, metotreksat, imatynib, azatiopryna oraz interferon α).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy roczny koszt leczenia z perspektywy wspólnej wynosi w ramieniu SoC [redacted], a w ramieniu Nucala + SoC z uwzględnieniem RSS [redacted] bez uwzględnienia RSS). Roczny koszt terapii z perspektywy NFZ, zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wynosi w ramieniu SoC [redacted], a w ramieniu Nucala + SoC z uwzględnieniem RSS [redacted] bez uwzględnienia RSS). Średnia roczna liczba dni w zaostrzeniu wynosi w analizie w przypadku SoC [redacted], zaś w przypadku Nucala + SoC – [redacted].

Ze względu na charakter analizy Wnioskodawca nie przeprowadził analizy ceny progowej. Ponieważ we wnioskowanym wskazaniu żadne technologie medyczne (w tym również SoC) nie są obecnie refundowane, w ocenie analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej, wynikającym z dostępności danych i przyjętej techniki oraz horyzontu czasowego analizy, jest brak dostarczenia wyników nt. efektywności kosztowej stosowania leku Nucala (w porównaniu z przyjętym komparatorem) jako terapii przewlekłej we wnioskowanej populacji pacjentów z HES 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 leku Nucala w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym zespołem hipereozynofilowym (ang. *hypereosinophilic syndrome*, HES).

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2025-2026.

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 dorośli pacjenci z aktywnym HES. Uwzględniono zapisy uzgodnionego programu lekowego.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym lek Nucala nie jest refundowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu tym uwzględniono koszty stosowania przez chorych standardowej opieki (ang. *standard of care*, SoC).

Scenariusz nowy

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

Warianty analizy

Wnioskodawca dla obydwu scenariuszy zdefiniowanych w analizie przedstawił wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Liczebność populacji dorosłych pacjentów z HES została oszacowana na podstawie danych GUS za 2022 r. oraz danych dotyczących chorobowości i zapadalności z publikacji Requena 2021. Jako wariant najbardziej prawdopodobny przyjęto średnią z maksymalnych i minimalnych wartości dla chorobowości i zapadalności podanych w publikacji. Odsetek pacjentów z idiopatycznym oraz limfocytowym HES określono na podstawie danych z publikacji Helbig 2012. Następnie na podstawie publikacji Requena 2022 wyznaczono odsetek pacjentów leczonych w sposób podstawowy (zgodnie z analizą Wnioskodawcy: *który obejmuje, ale nie ogranicza*

się do: stabilnych dawek doustnych kortykosteroidów z lub bez terapii immunosupresyjnej/cytotoksycznej) oraz z przynajmniej dwoma zaostrzeniami choroby w ciągu roku.

Jako populację włączaną do leczenia w I roku analizy przyjęto sumę liczebności populacji chorobowości i zapadalności, a w II roku – liczebność populacji zapadalności. Jako liczebność populacji docelowej w I roku przyjęto liczebność populacji włączanej w tym roku do leczenia, a w II roku – sumę liczebności pacjentów leczonych w I roku i liczby pacjentów włączonych do terapii w II roku analizy.

Założenie dotyczące stopnia przejścia rynku przyjęto w oparciu o [redacted]. Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych leczenia przyjęto na podstawie badania Roufosse 2020.

Jako liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w I roku, przyjęto liczbę pacjentów włączonych do terapii w I roku analizy. Jako liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w II roku, przyjęto liczbę pacjentów stosujących lek Nucala w I roku pomniejszoną o odsetek pacjentów przerywających terapię oraz liczbę pacjentów włączonych do leczenia w II roku analizy.

Tabela 35. Oszacowania Wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej

Populacja	Liczebność populacji (min – max)	
	I rok	II rok
Liczebność populacji ≥18 lat w Polsce	30 816 000	
HES – chorobowość [0,52 (0,15 – 0,89) / 100 000]	160 (46 – 274)	
HES – zapadalność [0,11 (0,04 – 0,17) / 100 000]	32 (12 – 52)	
Pacjenci z idiopatycznym oraz limfocytowym HES [redacted]	Chorobowość: [redacted] Zapadalność: [redacted]	
Jw., pacjenci z przynajmniej dwoma zaostrzeniami choroby w ciągu roku, leczeni w sposób podstawowy [redacted]	Chorobowość: [redacted] Zapadalność: [redacted]	
Pacjenci włączani do terapii (I rok: suma populacji chorobowości i zapadalności, II rok: populacja zapadalności)	[redacted]	[redacted]
Populacja docelowa (I rok: pacjenci włączani do terapii w I roku, II rok: suma pacjentów włączanych do terapii w I i II roku)	[redacted]	[redacted]
Założony stopień przejścia rynku	[redacted]	[redacted]
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana (I rok: populacja włączona do terapii w I roku, II rok: liczba pacjentów włączonych do terapii w I roku pomniejszona o 5,56% pacjentów przerywających leczenie oraz populacja włączona do terapii w II roku)	[redacted]	[redacted]

Koszty

W analizie zostały uwzględnione następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku,
- SoC,
- leczenia zaostrzeń HES,
- kwalifikacji i monitorowania pacjenta w PL.

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej (patrz podrozdział „5.1.2. Dane wejściowe do modelu”). Częstotliwość występowania zaostrzeń choroby została przedstawiona w analizie za pomocą prawdopodobieństwa na cykl (opis poniżej).

Zaostrzenia choroby

Na podstawie danych odczytanych z wykresu z publikacji Roufosse 2020 (do 32. tygodnia leczenia) oraz prognozy liniowej (po 32. tygodniu leczenia, do końca 2. roku analizy) oszacowano odsetek pacjentów z pierwszym zaostrzeniem w każdym z 4-tygodniowych cykli leczenia. Odsetki te zostały następnie użyte w modelu jako odsetek pacjentów, u których w danym cyklu leczenia wystąpiło zaostrzenie.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	874*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* Liczba pacjentów leczonych mepolizumabem w ramach programu lekowego B.44. „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”, na podstawie sprawozdania NFZ za II kwartał 2024 r.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z uwzględnieniem RSS – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mIn PLN]		
Koszt leku Nucala		
Koszt leków SoC*		
Leczenie zaostrzeń		
Koszt kwalifikacji do leczenia		
Koszt monitorowania leczenia		
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [mIn PLN]		
Koszt leku Nucala		
Koszt leków SoC*		
Leczenie zaostrzeń		
Koszt kwalifikacji do leczenia		
Koszt monitorowania leczenia		
Wydatki całkowite		
Wydatki inkrementalne [mIn PLN]		
Koszt leku Nucala		
Koszt leków SoC*		
Leczenie zaostrzeń		
Koszt kwalifikacji do leczenia		
Koszt monitorowania leczenia		
Wydatki całkowite		

*Ze względu na brak refundacji we wnioskowanym wskazaniu, w analizie przeprowadzonej z perspektywy NFZ przyjęto zerowy koszt leków SoC

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia bez uwzględnienia RSS – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mIn PLN]		
Koszt leku Nucala		
Koszt leków SoC*		
Leczenie zaostrzeń		
Koszt kwalifikacji do leczenia		
Koszt monitorowania leczenia		
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [mIn PLN]		
Koszt leku Nucala		
Koszt leków SoC*		
Leczenie zaostrzeń		

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Koszt kwalifikacji do leczenia		
Koszt monitorowania leczenia		
Wydatki całkowite		
Wydatki inkrementalne [mln PLN]		
Koszt leku Nucala		
Koszt leków SoC*		
Leczenie zaostreń		
Koszt kwalifikacji do leczenia		
Koszt monitorowania leczenia		
Wydatki całkowite	4,34	8,64

*Ze względu na brak refundacji we wnioskowanym wskazaniu, w analizie przeprowadzonej z perspektywy NFZ przyjęto zerowy koszt leków SoC

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją leku Nucala w populacji wnioskowanej będzie związane z [redacted] wynoszącym z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (odpowiednio 4,34 mln PLN i 8,64 mln PLN w wariantcie bez RSS).

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Nucala (tylko koszt leku) wyniosą z uwzględnieniem RSS [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji (odpowiednio [redacted] oraz [redacted] bez uwzględnienia RSS).

Dodatkowo poniżej przedstawiono wyniki analizy Wnioskodawcy w wariantcie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ – wariant minimalny i maksymalny

Wariant	Wariant z RSS (bez RSS)	
	I rok	II rok
Koszty całkowite inkrementalne [mln PLN]		
Prawdopodobny	[redacted] (4,34)	[redacted] (8,64)
Minimalny	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]
Koszty refundacji leku Nucala [mln PLN]		
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]
Minimalny	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]

Wyniki analizy w wariantcie minimalnym i maksymalnym są spójne co do kierunku z wynikami analizy podstawowej: objęcie refundacją leku Nucala w populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wiąże się z [redacted].

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy, co zostało uzasadnione długością obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Komentarz przedstawiono w podrozdziale „6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	W czasie prac analitycznych nie były dostępne dane NFZ dotyczące wnioskowanego wskazania.
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 zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przedstawiono wariant minimalny i maksymalny analizy. Poza tym AWB nie zawiera 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.
- Ze względu na brak odsetek pacjentów z wystąpieniem zaostrzeń choroby przez okres przynajmniej 3 miesięcy w obserwacji 12-miesięcznej, założono stałą wartość 5,56% pacjentów w cyklu, którzy zostają wyłączeni z programu. Odsetek odpowiada liczbie pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu Roufosse 2020.
- Ze względu na brak wiarygodnych danych w analizie pominięto koszty monitorowania leczenia w grupie SoC (założenie konserwatywne, które prawdopodobnie zawyży realny wpływ na budżet związany z refundacją mepolizumabu w HES). Nie mniej koszt monitorowania stanowią, stosunkowo niewielką część kosztów całkowitych (po stronie mepolizumabu to około 0,7%).

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Liczebność populacji docelowej

- Liczebność populacji włączanej do terapii w analizie wpływu na budżet (AWB) Wnioskodawcy została określona na poziomie [] w I roku oraz [] w II roku (liczebność dla II roku analizy odpowiada założonej zapadalności na HES). Otrzymana przez Agencję opinia eksperta klinicznego (szczegóły przedstawiono w podrozdziale „3.3. Liczebność populacji wnioskowanej”) wskazuje, że obecna liczba pacjentów w Polsce, którzy spełniają kryteria włączenia do uzgodnionego programu

lekowego, to 30-40 osób, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku to 5-7 osób, co sugeruje, że wartości przyjęte przez Wnioskodawcę mogą być [REDACTED].

- 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, wykluczenia okresu ciąży lub karmienia piersią), co prowadzi do nieznacznego przeszacowania populacji docelowej.

Horizont czasowy

- Jak wskazano w piśmie ws. wymagań minimalnych: „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). Wyjaśnienie: W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Jednocześnie zgodnie z publikacją Coussement 2024 mediana czasu ekspozycji na mepolizumab u pacjentów z HES w ramach programu „humanitarnego stosowania” leku (ang. compassionate use program, CUP) wyniosła 45 mies. (maksymalnie 18 lat). Dodatkowo, należy mieć na uwadze przewlekły charakter choroby oraz to, że zgodnie z ChPL Nucala lek ten jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Należy zatem 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.”

Inne

- Poza przedstawieniem minimalnego i maksymalnego wariantu analizy Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości.
- Prawdopodobieństwo wystąpienia u pacjentów zaostrzeń HES przyjęto na podstawie danych z badania Roufosse 2020 dotyczących czasu do wystąpienia u pacjenta zaostrzenia choroby po raz pierwszy, co może prowadzić do niedoszacowania częstotliwości występowania u pacjentów zaostrzeń HES ogółem.
- Publikacje Requena 2021 i Requena 2022, które były źródłem danych wykorzystanych w analizie do oszacowań liczebności populacji wnioskowanej, były sponsorowane przez Podmiot Odpowiedzialny i większość ich autorów została w nich opisana jako pracownicy Podmiotu Odpowiedzialnego za lek.
- Wydaje się, że w modelu załączonym do analizy występuje błąd dotyczący obliczania kosztów leczenia zaostrzeń w scenariuszu nowym, ponieważ dane kliniczne wskazują na zmniejszenie częstotliwości występowania zaostrzeń HES u pacjentów leczonych lekiem Nucala, a wyniki modelu wskazują na wzrost kosztów leczenia zaostrzeń w wyniku wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości innej niż przedstawienie wyników dla wariantu minimalnego i maksymalnego liczebności populacji docelowej. Wyniki inkrementalne dla wariantu minimalnego i maksymalnego przedstawiono w podrozdziale „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.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Nucala w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym HES.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2025-2026. Liczebność populacji docelowej została oszacowana w wariantcie prawdopodobnym na [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku analizy.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją leku Nucala w populacji wnioskowanej będzie związane [REDACTED] wynoszącym z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS [REDACTED]

w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (odpowiednio 4,34 mln PLN i 8,64 mln PLN w wariantcie bez RSS). Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Nucala (tylko koszt leku) wyniosą z uwzględnieniem RSS [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji (odpowiednio [redacted] oraz [redacted] bez uwzględnienia RSS).

Otrzymana przez Agencję opinia eksperta klinicznego w porównaniu z oszacowaniami Wnioskodawcy wskazuje na [redacted] liczebność populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do uzgodnionego PL oraz [redacted] liczbę nowych zachorowań w ciągu roku.

Istnieje niepewność co do średniego czasu terapii za pomocą leku Nucala w ramach uzgodnionego PL, 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).

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym, 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 08.01.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Nucala, mepolizumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2022), dwie rekomendacje negatywne (NICE 2022 i 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 niedostatecznie kontrolowanego zespołu hipereozynofilowego limfocytowego lub idiopatycznego.

Ze względu na brak złożenia wniosku angielski NICE stwierdził, iż brak jest możliwości wydania rekomendacji, natomiast szkocki SMC wydał rekomendację negatywną.

IQWIG w 2022 r. pierwotnie uznał, iż dodatkowa korzyść nie została udowodniona. Po uwzględnieniu informacji pochodzących z procedury zgłaszania uwag uznano, iż istnieją dowody znaczących dodatkowych korzyści (m.in. na podstawie wyników dla jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza życia SF-36).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Nucala (mepolizumab)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Brak możliwości wydania rekomendacji NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania mepolizumabu w leczeniu zespołu hipereozynofilowego u dorosłych w ramach NHS. Wynika to z faktu, że GSK potwierdziło, że nie zamierza przedstawiać dowodów na potrzeby oceny. Firma GSK uważa, że jest mało prawdopodobne, aby istniały wystarczające dowody na to, że technologia ta jest opłacalnym wykorzystaniem zasobów NHS w tej populacji cierpiącej na chorobę rzadką.
HAS 2022	<u>Poprawa terapeutyczna</u> Wykazano poprawę terapeutyczną w leczeniu niedostatecznie kontrolowanego zespołu hipereozynofilowego limfocytowego lub idiopatycznego. <u>Rola produktu leczniczego w ścieżce terapeutycznej</u> NUCALA (mepolizumab) jest leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z zespołem hipereozynofilowym limfocytowym lub idiopatycznym niedostatecznie kontrolowanym przez kortykosteroidy i/lub immunomodulatory. Ponieważ nie oceniano go w tych subpopulacjach, NUCALA (mepolizumab) nie odgrywa żadnej roli w ścieżce terapeutycznej nad klonalnymi nowotworowymi HES (w szczególności F/P+ przewlekłe białaczki eozynofilowe), w przypadku których leczeniem pierwszego rzutu jest imatynib. Komitet uważa, że korzyść kliniczna NUCALA (mepolizumabu) jest: - istotna jedynie jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym limfocytowym lub idiopatycznym; - niewystarczająca w innych sytuacjach wskazania rejestracyjnego, aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych. Komitet ds. przejrzystości uważa, że NUCALA (mepolizumab) zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w ścieżce terapeutycznej opieki nad niedostatecznie kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym limfocytowym lub idiopatycznym.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
IQWiG 2022	<p>Ocena korzyści dotyczyła następującego obszaru zastosowania: <u>Wskazanie:</u> Leczenie skojarzone u dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym HES bez możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej. <u>Odpowiednia terapia porównawcza:</u> Terapia zgodnie z zaleceniami lekarza. Żadne terapie lekowe nie są zatwierdzone do leczenia HES bez mutacji FIP1L1-PDGFRα. Substancje aktywne wymienione w zaleceniach terapeutycznych również nie są dopuszczone do leczenia. Następujące składniki aktywne mogą być odpowiednie jako komparatory: kortykosteroidy i ewentualnie inne leki immunosupresyjne (azatiopryna, interferon α lub cyklosporyna) lub terapia mielosupresyjna (hydroksykarbamid) lub próba terapii imatynibem. Niezmieniona kontynuacja nieadekwatnej terapii nie jest równoznaczna z realizacją terapii zgodnie z zaleceniami lekarza, jeżeli w momencie włączenia do badania nadal istnieją możliwości dostosowania terapii w ramach jej optymalizacji. <u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u> Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</p>
IQWiG 2022a	<p>Ocena korzyści dotyczyła następującego obszaru zastosowania (ponowna ocena z uwzględnieniem informacji pochodzących z procedury zgłaszania uwag): <u>Wskazanie:</u> Leczenie skojarzone u dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym HES bez możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej. <u>Odpowiednia terapia porównawcza:</u> Terapia zgodnie z zaleceniami lekarza. Żadne terapie lekowe nie są zatwierdzone do leczenia HES bez mutacji FIP1L1-PDGFRα. Substancje aktywne wymienione w zaleceniach terapeutycznych również nie są dopuszczone do leczenia. Następujące składniki aktywne mogą być odpowiednie jako komparatory: kortykosteroidy i ewentualnie inne leki immunosupresyjne (azatiopryna, interferon α lub cyklosporyna) lub terapia mielosupresyjna (hydroksykarbamid) lub próba terapii imatynibem. Niezmieniona kontynuacja nieadekwatnej terapii nie jest równoznaczna z realizacją terapii zgodnie z zaleceniami lekarza, jeżeli w momencie włączenia do badania nadal istnieją możliwości dostosowania terapii w ramach jej optymalizacji. <u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u> Dowód znaczących dodatkowych korzyści (m.in. na podstawie wyników dla jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza życia SF-36).</p>
SMC 2022	<p>Rekomendacja negatywna Nucala (mepolizumab) nie jest zalecany do użytku w ramach NHSScotland. Wskazaniem podlegającym ocenie jest leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej. Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku do SMC dotyczącego produktu leczniczego w omawianym wskazaniu. W rezultacie SMC nie może zalecić jego stosowania w ramach NHSScotland.</p>

Skróty: **HAS** – Haute Autorité de Santé; **IQWiG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **NICE** -National Institute for Health and Care Excellence; **SMC** - Scottish Medicines Consortium.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję nie zgłosił uwagi do treści uzgodnionego programu lekowego (UPL).

Uwagi analityków Agencji

Zapisy UPL nie precyzują, czy pacjenci będą kwalifikowani do programu decyzją zespołu Koordynacyjnego. W przypadku wcześniej ocenianego przez Agencję programu dot. leczenia eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń mepolizumabem wskazano odpowiedni zespół.

W kryteriach kwalifikacji nie odniesiono się do ciężkich postaci choroby (nie stanowią one przeciwwskazań do włączenia do UPL). Zgodnie z ChPL pacjenci, u których rozwiną się zagrażające życiu objawy HES, powinni być także ocenieni pod kątem konieczności kontynuowania leczenia, ponieważ produkt leczniczy Nucala nie był badany w tej grupie pacjentów.

Kryteria oceny skuteczności leczenia

Odpowiednie uwagi przedstawiono w ramach odpowiedzi na dodatkowe pytanie MZ poniżej.

Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

Zapisy programu definiują, iż w ramach monitorowania leczenia po 32 i 52 tygodniu od pierwszego podania substancji czynnej oraz każdym kolejnym 32 tygodniu leczenia należy wykonać odpowiednie badania.

W ChPL Nucala wskazano, że konieczność kontynuowania leczenia powinna być zweryfikowana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli objawów. Natomiast zgodnie z informacjami podanymi na portalu mp.pl¹⁰ (Medycyna Praktyczna – Interna. Mały Podręcznik. Zespoły hipereozynofilowe i hipereozynofilia.) morfologie krwi po uzyskaniu odpowiedzi należy wykonywać co 3 mies. a badaniu odpowiednio dla zmian narządowych co 12 mies.

Uwzględniona częstotliwość (32 tyg.) wykonywania badań monitorujących nie umożliwi uzyskania wyników zgodnie z powyżej wskazanymi źródłami. Utrudnia również ocenę skuteczności leczenia, którą zgodnie z zapisami UPL wykonuje się w obserwacji 12-miesięcznej.

W ramach kryteriów kwalifikacji uwzględniono: wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału. Jednocześnie badania przy kwalifikacji do programu nie obejmują ww. badania.

Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

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

Dodatkowo zwracam się o ocenę zapisu wskaźników skuteczności terapii w części „Monitorowanie leczenia” uzgodnionego programu lekowego z wnioskowaną terapią, a w przypadku, jeśli nie są one odpowiednie lub wystarczające do oceny skuteczności leku w ramach ww. programu, to proszę o wskazanie wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny wskazał na brak uwag w powyższej kwestii.

Analitycy Agencji sugerują, iż w ramach wskaźników skuteczności terapii w części „Monitorowanie leczenia” można rozważyć dodanie zapisu otrzymania przez pacjenta dwóch lub więcej terapii za pomocą kortykosteroidów (zgodnie z definicją zaostrzenia choroby zastosowaną w badaniu 200622 (Receipt of two or more courses of blinded active OCS during the treatment period¹¹)).

Dodatkowo zwraca się uwagę na nieprecyzyjność kryteriów wyłączenia z programu. W punkcie pierwszym uwzględniono zapis: „nieskuteczność leczenia definiowana jako wystąpienie zaostrzeń choroby przez okres przynajmniej 3 miesiące w obserwacji 12-miesięcznej. (...)”.

W ramach badania 200622 pierwszorzędowym punktem końcowym badania 200622 był odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie HES podczas 32-tygodniowego okresu leczenia. Brak było kryterium czasowego związanego z wystąpieniem zaostrzenia. Zapis programu może być interpretowany jako brak wystąpienia zaostrzeń, które trwały powyżej 3 miesięcy w obserwacji 12-miesięcznej. Powyższe może prowadzić do kontynuowania terapii pomimo występowania zaostrzeń choroby (których czas trwania wynosi poniżej 3 mies.) w trakcie leczenia mepolizumabem.

Sugeruje się również sprecyzowanie liczby zaostrzeń, które warunkują wyłączenia z programu, zamiast nieprecyzyjnego zapisu „wystąpienie zaostrzeń”.

¹⁰ <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.9> [dostęp: 08.01.2025 r.]

¹¹ https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/96/NCT02836496/Prot_000.pdf [dostęp: 08.01.2025 r.]

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. 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	Tak		
Belgia	Tak		
Bułgaria	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie dotyczy		
Cypr	Nie		
Czechy	Nie		
Dania	Nie		
Estonia	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie		
Francja	Tak		
Grecja	Nie		
Hiszpania	Tak		
Holandia	Tak		
Irlandia	Nie		
Islandia	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie dotyczy		
Litwa	Nie		
Luksemburg	Tak		
Łotwa	Nie dotyczy		

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Malta	Nie		
Niemcy	Tak		
Norwegia	Tak		
Portugalia	Nie		
Rumunia	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie		
Słowenia	Nie		
Szwajcaria	Nie		
Szwecja	Nie		
Węgry	Nie		
Włochy	Tak		

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: 09.01.2025 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Nucala

Tabela 43. 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	Tak		
Belgia	Tak		
Bułgaria	Nie		
Chorwacja	Nie		
Cypr	Nie dotyczy		
Czechy	Nie		
Dania	Nie		
Estonia	Nie		
Finlandia	Nie		
Francja	Tak		
Grecja	Nie		
Hiszpania	Tak		

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Holandia	Tak		
Irlandia	Nie		
Islandia	Nie		
Liechtenstein	Nie dotyczy		
Litwa	Nie		
Luksemburg	Tak		
Łotwa	Nie		
Malta	Nie		
Niemcy	Tak		
Norwegia	Tak		
Portugalia	Nie		
Rumunia	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie		
Słowenia	Nie		
Szwajcaria	Nie		
Szwecja	Nie		
Węgry	Nie		
Włochy	Tak		

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: 09.01.2025 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Nucala

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę dwie prezentacje produktu leczniczego Nucala (roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 100 mg, 1 amp.-strzyk., 1 ml oraz roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1 ml) są refundowane w 9 wyżej wymienionych krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w żadnym z krajów (na 9 wskazanych) o zbliżonym PKB do Polski.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.10.2024 r., znak PLR.4500.1037.2024.10.RBO PLR.4500.1038.2024.6.RBO (data wpłynięcia do AOTMiT 21.10.2024 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:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem hipereozynofilowym (HES) (ICD-10: D72.11)”.

Ponadto w Zleceniu wystosowano prośbę o ocenę zapisów wskaźników skuteczności terapii w części „Monitorowanie leczenia” uzgodnionego programu lekowego z wnioskowaną terapią, a w przypadku, jeśli nie są one odpowiednie lub wystarczające do oceny skuteczności leku w ramach ww. programu, wskazanie wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

Problem zdrowotny

Hipereozynofilia (HE) to występowanie eozynofilii we krwi obwodowej $>1\ 500/\mu\text{l}$. Mogą jej towarzyszyć nacieki eozynofiliów w tkankach – hipereozynofilia tkankowa; w przypadku uszkodzeń narządowych używa się pojęcia „zespół hipereozynofilowy” (HES). HE/HES może mieć charakter nienowotworowy (reaktywny, wrodzony lub idiopatyczny) albo nowotworowy (HES_N, 5–15% przypadków, m.in. przewlekła białaczka eozynofilowa [CEL]).

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

W chwili rozpoznania chorzy zwykle nie mają żadnych dolegliwości.

1. Objawy ogólne: zmęczenie, gorączka i poty, brak łaknienia, utrata masy ciała.
2. Objawy ze strony układu krążenia (u ~20%): wynikają z martwicy i włóknienia mięśnia sercowego i wsierdza (prowadzących do kardiomiopatii restrykcyjnej) oraz powstawania skrzeplin przyściennych w jamach serca; ciężkość choroby serca nie koreluje wyraźnie ze stopniem eozynofilii we krwi – objawy niewydolności serca, objawy niedomykalności zastawek, głównie mitralnej i trójdzielnej, zaburzenia rytmu i przewodzenia, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żyłne i tętnicze.
3. Objawy ze strony płuc (u ~50%): wynikają z nacieków eozynofilowych w płucach, włóknienia płuc, niewydolności serca lub zatorowości płucnej – przewlekły, suchy kaszel, duszność, świsty i trzeszczenia.
4. Objawy skórne (u ~60%): obrzęk naczynioruchowy, rumień, pokrzywka, grudki i guzki podskórne, świąd skóry, wyprysk, owrzodzenia.
5. Objawy ze strony przewodu pokarmowego (u ~30%): wynikają z owrzodzeń błony śluzowej, krwawienia, perforacji, eozynofilowego zapalenia żołądka lub jelit – biegunka, ból brzucha, nudności i wymioty.
6. Objawy neurologiczne (u ~55%): objawy encefalopatii (zmiany zachowania, zaburzenia pamięci, ataksja), zatory mózgowe (najczęstsze), objawy polineuropatii obwodowej.
7. Inne: powiększenie wątroby lub śledziony (w HES_N), ból mięśni i stawów (wywołany uwalnianiem cytokin prozapalnych przez eozynofile), zaburzenia widzenia (wynikające z zakrzepicy naczyń siatkówki), powiększenie węzłów chłonnych w większości przypadków wariantu limfocytowego HES (L-HES).
8. Przebieg naturalny HES: nieleczony HES prowadzi do zgonu 80% chorych w ciągu 2 lat.

Większość chorych z idiopatycznym HES dobrze odpowiada na leczenie GKS, a chorzy oporni na GKS reagują na pozostałe ww. sposoby leczenia (odsetek 5-letnich przeżyć do 90%). Rokowanie w klonalnym HES bez fuzji genów kinaz tyrozynowych jest niekorzystne.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator uwzględniono terapię standardową (ang. standard of care, SoC) zdefiniowana jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, cytotoksycznymi lub innymi lekami (hydroksykarbamid, cyklosporyna, metotreksat,

imatynib, azatiopryna, interferon α). 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 pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES).

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami celem leczenia HES jest osiągnięcie remisji objawów klinicznych. Wytyczne kliniczne WHO 2024 wskazują, iż mepolizumab wykazał skuteczność w zmniejszaniu ryzyka zaostrzeń i jako terapia oszczędzająca sterydy u pacjentów z I-HES. Po zaprzestaniu terapii korzyści wydają się być krótkotrwałe i istnieje ryzyko nawrotu eozynofilii. Zgodnie z najnowszymi polskimi wytycznymi (Kuna 2024) w przypadku HES zalecana dawka MEPO wynosi 300 mg co 4 tygodnie. Mepolizumab, z lub bez doustnych GKS w niskiej dawce, jest również zalecany w terapii podtrzymującej w HES.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT 200622 mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MEPO + SoC w porównaniu z PLC + SoC u pacjentów z HES wraz z uzupełnieniem o dane badania fazy przedłużonej Gleich 2021 mającego na celu dalszą ocenę bezpieczeństwa, korzyści klinicznej i farmakodynamiki mepolizumabu. Ponadto do analizy Wnioskodawcy włączono przegląd systematyczny z metaanalizą Alves Junior 2021 dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w leczeniu HES.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź którzy wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, zarówno w przypadku OR [OR=0,31 (95% CI: 0,14; 0,69), p=0,0040] jak i RD [RD= -27,78 (95% CI: -45,62; -9,93), p=0,0023].

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, zarówno w przypadku OR [OR=0,33 (95% CI: 0,14; 0,73), p=0,0065] jak i RD [RD= -25,93 (95% CI: -43,65; -8,20), p=0,0041].

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia HES

W badaniu RCT 200622 w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku efektów wyrażonych jako współczynnik ryzyka [HR=0,34 (95% CI: 0,18; 0,67), p=0,002].

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20.-32.

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20.-32., odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku OR [OR=0,37 (95% CI: 0,15; 0,91), p=0,0311] jak i RD [RD= -18,52 (95% CI: -34,68; -2,36), p=0,0247].

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20.-32.

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20.-32., odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku OR [OR=0,32 (95%CI: 0,12; 0,86), p=0,0243] jak i RD [RD= -18,52 (95% CI: -33,81; -3,23), p=0,0176].

Skorygowana roczna częstość zaostrzeń choroby

W badaniu RCT 200622 w zakresie skorygowanej rocznej częstości zaostrzeń choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku efektów wyrażonych jako współczynnik częstości [0,34 (0,19; 0,63), p<0,001]. Ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia w okresie leczenia było o 66% niższe u pacjentów leczonych MEPO + SoC vs PLC + SoC.

Zmiana nasilenia objawów HES na podstawie HES-DS w 32. tyg. w stosunku do wartości wyjściowych

Stosowanie MEPO + SoC wiązało się ze statystycznie istotną poprawą w porównaniu z PLC + SoC w zakresie zmiany od wyjściowego wyniku HES-DS w tygodniu 32. ($p=0,001$). Mediana zmiany od wartości wyjściowych przy zastosowaniu MEPO + SoC wyniosła -1,19 w porównaniu z -0,13 w przypadku PLC + SoC. Analiza parametryczna wykazała poprawę wyników u pacjentów otrzymujących MEPO + SoC w porównaniu z PLC + SoC już po przyjęciu pierwszej dawki (4. tydzień). Poprawa ta utrzymywała się w czasie. Skorygowana średnia zmiana od wartości początkowej w 32. tygodniu wyniosła -0,69 [(95% CI: -1,42; 0,03), $p=0,001$].

Bezpieczeństwo

W przypadku wszystkich 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 badaniu 200622 jednym z głównych kryteriów wykluczenia chorych była zagrażająca życiu postać HES. W związku z powyższym brak jest danych dot. wpływu ocenianej interwencji na cięższe postaci choroby. Ponadto zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego pacjenci z ciężką postacią HES nie są wykluczeni z terapii mepolizumabem.

W badaniu 200622 czas obserwacji stanowił 32 tygodnie. W ramach badania fazy przedłużonej obserwowano pacjentów przez kolejne 20 tygodni. Okres obserwacji pacjentów w badaniach określa się na krótkotrwały, z uwagi na przewlekły charakter choroby jaką jest HES.

W badaniu 200622 w ramach SoC pacjenci otrzymywali leczenie doustnymi kortykosteroidami i/lub leczenie immunosupresyjne/cytotoksyczne. Różnicę w wyjściowej charakterystyce między ramionami badania 200622 charakteryzuje nierównomierny rozkład względem wcześniejszego leczenia cytotoksycznego/immunosupresyjnego (14 (26%) MEPO + SoC vs 9 (17%) PLC + SoC).

Nie opublikowano danych dotyczących wyników dla wszystkich uwzględnionych w protokole badania eksploracyjnych punktów końcowych, w tym wyników dotyczących jakości życia ocenianych za pomocą kwestionariusza SF-36.

W ramach badania 200622 nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących hospitalizacji oraz wpływu ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów. Nie oceniano również zużycia doustnych kortykosteroidów. Ponadto badanie nie dostarcza danych dotyczących rozwoju choroby związanej z zajęciem narządów.

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 dorosłych pacjentów z aktywnym niemieloidalnym zespołem hipereozynofilowym (ang. *hypereosinophilic syndrome*, HES).

W ramach przeprowadzonej CCA Wnioskodawca porównał lek Nucala dodany do SoC ze stosowaniem samej SoC w rocznym horyzoncie czasowym. SoC została zdefiniowana jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów (w analizie: prednizon) w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, cytotoksycznymi lub innymi (leki wzięte pod uwagę w analizie: hydroksykarbamid, cyklosporyna, metotreksat, imatynib, azatiopryna oraz interferon α).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy roczny koszt leczenia z perspektywy wspólnej wynosi w ramieniu SoC [redacted], a w ramieniu Nucala + SoC z uwzględnieniem RSS [redacted] bez uwzględnienia RSS). Roczny koszt terapii z perspektywy NFZ, zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wynosi w ramieniu SoC [redacted], a w ramieniu Nucala + SoC z uwzględnieniem RSS [redacted] bez uwzględnienia RSS). Średnia roczna liczba dni w zaostrzeniu wynosi w analizie w przypadku SoC [redacted], zaś w przypadku Nucala + SoC – [redacted].

Ze względu na charakter analizy Wnioskodawca nie przeprowadził analizy ceny progowej. Ponieważ we wnioskowanym wskazaniu żadne technologie medyczne (w tym również SoC) nie są obecnie refundowane, w ocenie analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej, wynikającym z dostępności danych i przyjętej techniki oraz horyzontu czasowego analizy, jest brak dostarczenia wyników nt. efektywności kosztowej stosowania leku Nucala (w porównaniu z przyjętym komparatorem) jako terapii przewlekłej we wnioskowanej populacji pacjentów z HES 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 leku Nucala w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym HES.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2025-2026. Liczebność populacji docelowej została oszacowana w wariacie prawdopodobnym na [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku analizy.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją leku Nucala w populacji wnioskowanej będzie związane [redacted] wynoszącym z perspektywy NFZ w wariacie z uwzględnieniem RSS [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (odpowiednio 4,34 mln PLN i 8,64 mln PLN w wariacie bez RSS). Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Nucala (tylko koszt leku) wyniosą z uwzględnieniem RSS [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji (odpowiednio [redacted] oraz [redacted] bez uwzględnienia RSS).

Otrzymana przez Agencję opinia eksperta klinicznego w porównaniu z oszacowaniami Wnioskodawcy wskazuje na [redacted] liczebność populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do uzgodnionego PL oraz [redacted] liczbę nowych zachorowań w ciągu roku.

Istnieje niepewność co do średniego czasu terapii za pomocą leku Nucala w ramach uzgodnionego PL, 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).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję nie zgłosił uwagi do treści uzgodnionego programu lekowego (UPL).

Uwagi analityków Agencji

Zapisy UPL nie precyzują, czy pacjenci będą kwalifikowani do programu decyzją zespołu Koordynacyjnego. W przypadku wcześniej ocenianego przez Agencję programu dot. leczenia eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń mepolizumabem wskazano odpowiedni zespół.

W kryteriach kwalifikacji nie odniesiono się do ciężkich postaci choroby (nie stanowią one przeciwwskazań do włączenia do UPL). Zgodnie z ChPL pacjenci, u których rozwiną się zagrażające życiu objawy HES, powinni być także ocenieni pod kątem konieczności kontynuowania leczenia, ponieważ produkt leczniczy Nucala nie był badany w tej grupie pacjentów.

Kryteria oceny skuteczności leczenia

Odpowiednie uwagi przedstawiono w ramach odpowiedzi na dodatkowe pytanie MZ poniżej.

Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

Zapisy programu definiują, iż w ramach monitorowania leczenia po 32 i 52 tygodniu od pierwszego podania substancji czynnej oraz każdym kolejnym 32 tygodniu leczenia należy wykonać odpowiednie badania.

W ChPL Nucala wskazano, że konieczność kontynuowania leczenia powinna być zweryfikowana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli objawów. Natomiast zgodnie z informacjami podanymi na portalu mp.pl¹² (Medycyna Praktyczna – Interna. Mały Podręcznik. Zespoły hipereozynofilowe i hipereozynofilia.) morfologie krwi po uzyskaniu odpowiedzi należy wykonywać co 3 mies. a badaniu odpowiednie dla zmian narządowych co 12 mies.

Uwzględniona częstotliwość (32 tyg.) wykonywania badań monitorujących nie umożliwi uzyskania wyników zgodnie z powyżej wskazanymi źródłami. Utrudnia również ocenę skuteczności leczenia, którą zgodnie z zapisami UPL wykonuje się w obserwacji 12-miesięcznej.

W ramach kryteriów kwalifikacji uwzględniono: wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału. Jednocześnie badania przy kwalifikacji do programu nie obejmują ww. badania.

Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

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

Dodatkowo zwracam się o ocenę zapisu wskaźników skuteczności terapii w części „Monitorowanie leczenia” uzgodnionego programu lekowego z wnioskowaną terapią, a w przypadku, jeśli nie są one odpowiednie

¹² <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.9> [dostęp: 08.01.2025 r.]

lub wystarczające do oceny skuteczności leku w ramach ww. programu, to proszę o wskazanie wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny wskazał na brak uwag w powyższej kwestii.

Analicyści Agencji sugerują, iż w ramach wskaźników skuteczności terapii w części „Monitorowanie leczenia” można rozważyć dodanie zapisu otrzymania przez pacjenta dwóch lub więcej terapii za pomocą kortykosteroidów (zgodnie z definicją zaostrzenia choroby zastosowaną w badaniu 200622 (Receipt of two or more courses of blinded active OCS during the treatment period¹³)).

Dodatkowo zwraca się uwagę na nieprecyzyjność kryteriów wyłączenia z programu. W punkcie pierwszym uwzględniono zapis: „nieskuteczność leczenia definiowana jako wystąpienie zaostrzeń choroby przez okres przynajmniej 3 miesięcy w obserwacji 12-miesięcznej. (...)”.

W ramach badania 200622 pierwszorzędowym punktem końcowym badania 200622 był odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie HES podczas 32-tygodniowego okresu leczenia. Brak było kryterium czasowego związanego z wystąpieniem zaostrzenia. Zapis programu może być interpretowany jako brak wystąpienia zaostrzeń, które trwały powyżej 3 miesięcy w obserwacji 12-miesięcznej. Powyższe może prowadzić do kontynuowania terapii pomimo występowania zaostrzeń choroby (których czas trwania wynosi poniżej 3 mies.) w trakcie leczenia mepolizumabem.

Sugeruje się również sprecyzowanie liczby zaostrzeń, które warunkują wyłączenia z programu, zamiast nieprecyzyjnego zapisu „wystąpienie zaostrzeń”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2022), dwie rekomendacje negatywne (NICE 2022 i 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 niedostatecznie kontrolowanego zespołu hipereozynofilowego limfocytowego lub idiopatycznego.

Ze względu na brak złożenia wniosku angielski NICE stwierdził, iż brak jest możliwości wydania rekomendacji, natomiast szkocki SMC wydał rekomendację negatywną.

IQWiG w 2022 r. pierwotnie uznał, iż dodatkowa korzyść nie została udowodniona. Po uwzględnieniu informacji pochodzących z procedury zgłaszania uwag uznano, iż istnieją dowody znaczących dodatkowych korzyści (m.in. na podstawie wyników dla jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza życia SF-36).

¹³ https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/96/NCT02836496/Prot_000.pdf [dostęp: 08.01.2025 r.]

11. 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 44. 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: W ramach AE Wnioskodawcy przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów, analizę można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów m.in. w przypadku m.in. braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorami. Biorąc pod uwagę wyniki AKL Wnioskodawcy, wskazujące na przewagę mepolizumabu nad komparatorem w zakresie wszystkich punktów końcowych dot. skuteczności leczenia (w tym odsetka pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby; rocznej częstości zaostrzeń choroby; zmiany nasilenia zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych; zmiany poziomu eozynofiliów we krwi) oraz biorąc pod uwagę, iż w badaniu 200622 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, przyjęta przez Wnioskodawcę technika analityczna jest niezasadna.</p>	NIE	Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, nie są dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§5 ust. 11 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AE ograniczono się do rocznego horyzontu analizy, który może okazać się niewystraszający w przypadku chorób przewlekłych, do których zalicza się HES, co jest także zgodne z zapisami ChPL Nucala, w której wskazano, iż: „Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być zweryfikowana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli objawów.”.</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 publikacją Coussement 20244 mediana czasu ekspozycji na mepolizumab u pacjentów z HES w ramach programu „humanitarnego stosowania” leku (ang. compassionate use program, CUP) wyniosła 45 mies. (maksymalnie 18 lat). Dodatkowo, należy mieć na uwadze przewlekły charakter choroby oraz to, że zgodnie z ChPL Nucala lek ten jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Należy zatem 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”

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Alves Junior 2021** Alves Júnior JM, Prota FE, Villagelin D, Bley F, Bernardo WM. Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021 Oct 11;76:e3271. doi: 10.6061/clinics/2021/e3271. PMID: 34644737; PMCID: PMC8478134. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34644737/> [dostęp 09.01.2025 r.]
- Gleich 2021** Gleich GJ, Roufosse F, Chupp G, Faguer S, Walz B, Reiter A, Yancey SW, Bentley JH, Steinfeld J; HES Mepolizumab Study Group. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Dec;9(12):4431-4440.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.050. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34389506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34389506/> [dostęp 09.01.2025 r.]
- Ogbogu 2009** Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1319-25.e3. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674909014109> [dostęp: 12.12.2024 r.]
- Pane 2022** Pane F, Lefevre G, Kwon N, Bentley JH, Yancey SW, Steinfeld J. Characterization of disease flares and impact of mepolizumab in patients with hypereosinophilic syndrome. *Front Immunol*. 2022 Aug 26;13:935996. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9462399/> [dostęp: 12.12.2024 r.]
- Rothenberg 2008** Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, Schwartz LB, Rosenwasser LJ, Ring J, Griffin EF, Haig AE, Frewer PI, Parkin JM, Gleich GJ; Mepolizumab HES Study Group. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1215-28. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa070812> [dostęp: 12.12.2024 r.]
- Roufosse 2020** Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, Gilson MJ, Bentley JH, Bradford ES, Yancey SW, Steinfeld J, Gleich GJ; HES Mepolizumab study group. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec;146(6):1397-1405. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9579892/> [dostęp 12.12.2024 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BSH 2017** Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol*. 2017 Feb;176(4):553-572. doi: 10.1111/bjh.14488. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28112388. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28112388/> [dostęp: 09.12.2024 r.]
- HAS 2022** Haute Autorité de Santé. TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 20 APRIL 2022 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/nucala_200422_summary_ct19631.pdf [dostęp: 08.01.2025 r.]
- IQWiG 2022** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (hypereosinophiles Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A21-152 Version 1.0. 25.02.2022. https://www.iqwig.de/download/a21-152_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 08.01.2025 r.]
- IQWiG 2022a** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (hypereosinophiles Syndrom) – Addendum zum Auftrag A21-152. Version 1.0. 06.05.2022 https://www.iqwig.de/download/a22-45_mepolizumab_addendum-zum-auftrag-a21-152_v1-0.pdf [dostęp: 08.01.2025 r.]
- Kuna 2024** Kuna P, Jassem E, Wiatr E, Bazan-Socha S, Kupryś-Lipińska I. Choroby hipereozynofilowe – diagnoza i podejście terapeutyczne – praktyczne stanowisko polskiej grupy roboczej. *Otolaryngol Pol*. (2024);78(6):1-13. <https://otolaryngologypl.com/article/548684/pl> [dostęp: 09.12.2024 r.]
- MARIH 2023** Groh M, Rohmer J, Etienne N, et al. French guidelines for the etiological workup of eosinophilia and the management of hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Apr 30;18(1):100. doi: 10.1186/s13023-023-02696-4. PMID: 37122022; PMCID: PMC10148979. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37122022/> [dostęp: 09.12.2024 r.]
- NCI 2024** Levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies (PDQ) – Health Professional Version. Update: 27.09.2024 r. https://www.cancer.gov/types/myeloproliferative/hp/myeloproliferative-neoplasms-treatment#_110 [dostęp: 09.12.2024 r.]
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Mepolizumab for treating severe hypereosinophilic syndrome (terminated appraisal). Technology appraisal guidance. Published: 29 November 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta846/resources/mepolizumab-for-treating-severe-hypereosinophilic-syndrome-terminated-appraisal-pdf-82613495112901> [dostęp: 08.01.2025 r.]
- PTOK 2020** Helbig G, Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory mieloidalne limfoidalne związane z eozynofilią. PTOK 2020, tom 2, rozdział 1.8. (aktualizacja 26.05.2020 r.) http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.8.Nowotwory_mieloidalne_i_limfoidalne_przebieg_ajace_z_eozynofilia_200520.pdf [dostęp: 09.12.2024 r.]
- SMC 2022** Scottish Medicines Consortium. Statement of advice SMC2488. 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®). Published 09 May 2022 <https://scottishmedicines.org.uk/media/6855/mepolizumab-nucala-hs-non-sub-final-april-2022-for-website.pdf> [dostęp: 08.01.2025 r.]
- WHO 2024** Shomali W, Gotlib J. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024 May;99(5):946-968. doi: 10.1002/ajh.27287. Epub 2024 Mar 29. PMID: 38551368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38551368/> [dostęp: 09.12.2024 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: 08.01.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.

13. Załączniki

- Zał. 1. Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2024.
- Zał. 2. Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, grudzień 2024.
- Zał. 3. Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Analiza ekonomiczna. Warszawa, grudzień 2024.
- Zał. 4. Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, grudzień 2024.
- Zał. 5. Mepolizumab (Nucala) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Odpowiedź na pismo na pismo OT.423.1.64.2024.16.MR z dnia 15.11.2024 r.