

## **Opinia nr 73/2019**

**z dnia 11 września 2019 r.**

**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nucała (mepolizumab) we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nucała (mepolizumab) we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3).

### **Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Nucała (mepolizumab) we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3).

Długotrwałe leczenie systemowe w chorobie Wellsa może być konieczne w przypadku wystąpienia rozległych, nawracających i opornych na leczenie zmian. Odnalezione doniesienia literaturowe wskazują, iż terapia immunosupresyjna stanowi podstawę leczenia choroby Wellsa.

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o dowody niższej wiarygodności, tj. dwa opisy przypadków. Jednocześnie jeden z nich dostępny jest jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, co może być związane z rzadkim charakterem choroby.

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

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nucała (mepolizumab) we wskazaniu:

eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Eozynofilowe zapalenie tkanki łącznej (choroba Wellsa, eosinophilic cellulitis) to rzadka choroba zapalna skóry. Etiologia i patogeneseza choroby Wellsa są nieznanne. Wydaje się, że eozynofilowe zapalenie tkanki łącznej może stanowić reakcję nadwrażliwości na niektóre czynniki (np. ukąszenia owadów, niektóre leki, szczepionki, przebyte infekcje) czy też współwystępować z niektórymi chorobami nowotworowymi, hematologicznymi i autoimmunologicznymi. W literaturze zostało opisanych mniej niż 200 przypadków choroby Wellsa.

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

Rokowanie pacjentów z zespołem Wellsa jest dobre. Włączenie farmakoterapii jest jednak konieczne ze względu na nawrotowy charakter choroby. Długotrwałe leczenie systemowe może być konieczne w przypadku wystąpienia rozległych, nawracających i opornych na leczenie zmian.

Zgodnie z danymi NFZ w 2016 r. zrealizowano świadczenia na rzecz 33 pacjentów z chorobą Wellsa, w 2017 r. dla 30, natomiast w 2018 r. dla 40.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione wytyczne brytyjskie wskazują, iż terapia immunosupresyjna stanowi podstawę leczenia zespołu Wellsa. Terapią pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy (GKS) stosowane miejscowo. W przypadku niepowodzenia terapii, stosuje się GKS systemowo lub cyklosporynę, dapson oraz antybiotyki tetracyklinowe. Informacje zawarte w zleceniu Ministerstwa Zdrowia wskazują na wykorzystanie opcji terapeutycznych I i II linii leczenia (z wyjątkiem cyklosporyny, jednak nie jest ona finansowana w tym wskazaniu). Żadna z powyższych terapii nie jest zarejestrowana w ocenianym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jak również tryb zlecenia (RDTL) zakładający wyczerpanie terapii finansowanych ze środków publicznych, jako główną technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC – ang. *best supportive care*), a jako komparator dodatkowy cyklosporynę.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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 blokadę 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), lek Nucala jest wskazany w leczeniu uzupełniającym u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową.

Wnioskowane wskazanie dotyczy eozynofilowego zapalenia tkanki podskórnej (choroby Wellsa), co stanowi wskazanie pozarejestacyjne (*off-label*).

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Do przeglądu systematycznego włączono 2 opisy przypadków, w których przedstawiono przebieg leczenia z zastosowaniem mepolizumabu u pacjentów z chorobą Wellsa:

- Herout 2018 (dostępny w publikacji pełnotekstowej) – opis dotyczy przypadku dorosłego mężczyzny z chorobą Wellsa oraz współistniejącą astmą z eozynofilią krwi obwodowej; okres obserwacji wynosił 12 miesięcy
- Terhorst 2017 (dostępny w postaci abstraktu konferencyjnego) - opis dotyczy przypadku dorosłego mężczyzny z chorobą Wellsa oraz współistniejącą astmą z eozynofilią, który był leczony przez okres 8 lat z powodu występujących zmian skórnych; w abstrakcie nie podano informacji o okresie obserwacji.

#### *Skuteczność*

W opisie przypadku Herout 2018, po 2 miesiącach od rozpoczęcia terapii obserwowano całkowite ustąpienie zmian skórnych związanych z chorobą Wellsa oraz znaczącą poprawę w zakresie kontroli objawów astmy. W trakcie 12 miesięcznego okresu obserwacji nie obserwowano objawów choroby.

W publikacji Terhorst 2017, po dwóch iniekcjach mepolizumabu w dawce 100 mg odnotowano znaczącą poprawę w zakresie redukcji zmian skórnych. W następnych tygodniach obserwowano całkowite ustąpienie świądu. Po trzech podaniach leku raportowano całkowite ustąpienie zmian skórnych. Normalizację eozynofilii osiągnięto po pierwszym podaniu leków. W okresie czasowego przerwania leczenia nastąpił nawrót objawów. Poprawę osiągnięto po wznowieniu terapii.

#### *Bezpieczeństwo*

Na podstawie opisu przypadku Herout 2018, u pacjenta któremu podawano lek Nucala, nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji.

W abstrakcie konferencyjnym Terhorst 2017 nie zawarto wyników odnoszących się do bezpieczeństwa terapii.

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

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Nucala. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka i pozostaje ona nieznaną.

#### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem jest fakt, iż nie zidentyfikowano badań z wyższych poziomów hierarchii dowodów naukowych niż opis przypadku, które odnosiłyby się do skuteczności lub bezpieczeństwa zastosowania mepolizumabu u pacjentów z zespołem Wellsa. Z uwagi na dostępność wyłącznie badań o niskim poziomie wiarygodności, wnioskowanie co do skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznej jest ograniczone.

Jeden opis przypadku dostępny jest jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego (Terhorst 2017). Jednocześnie mała liczba dostępnych doniesień naukowych odnoszących się do ocenianej technologii medycznej utrudnia uogólnianie wniosków o jej efektywności w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

U pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem Wellsa, przedstawionych we włączonych opisach przypadków, leczenie mepolizumabem rozpoczęto ze względu na współwystępowanie astmy eozynofilowej. Należy zauważyć, iż stosowanie mepolizumabu w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową stanowi wskazanie rejestracyjne i lek jest refundowany w Polsce w tym wskazaniu w ramach programu lekowego.

Brak jest potwierdzonych, szczegółowych danych w zakresie bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu w ocenianej populacji. Dane dot. profilu bezpieczeństwa były zawarte tylko w jednej publikacji i dotyczyły pojedynczego pacjenta.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności stosowania BSC (będącego komparatorem w rozpatrywanym problemie decyzyjnym) w analizowanej populacji pacjentów.

Odnaleziono opis dwóch przypadków (Herr 2001), dotyczący dwóch dorosłych mężczyzn z chorobą Wellsa. Okres obserwacji wynosił 10 miesięcy. U obu pacjentów zastosowano cyklosporynę i osiągnięto całkowitą remisję zmian skórnych po 3-4 tygodniach terapii. W okresie obserwacji wynoszącym 10 miesięcy nie zaobserwowano nawrotu choroby.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Koszt 3-miesięcznej terapii (3 fiołki) mepolizumabem dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu według zlecenia MZ wyniesie ok. ██████████. Przy uwzględnieniu ceny średniej oszacowanej na podstawie danych z portalu Ikar pro koszt refundacji leku wyniesie ok. ██████████.

Obliczono również koszt 3-miesięcznej terapii cyklosporyną dla 1 pacjenta przy dawkowaniu wspomnianym w publikacji Herr 2001 (1,25 lub 2,5 mg/kg masy ciała dziennie), zakładając masę ciała pacjenta wynoszącą 80kg. Przy uwzględnieniu ceny średniej oszacowanej na podstawie Obwieszczenia MZ, koszt wyniesie ok. ██████████ (przy dawce 1,25 mg/kg) lub ██████████ (przy dawce 2,5mg/kg).

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

Koszt terapii według informacji zawartych w zleceniu MZ obejmuje podanie 3 fiołek leku Nucala w dawce 100 mg. Obliczono dwa warianty cenowe oszacowane na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 27.06.2019 roku oraz średniej ceny oszacowanej na podstawie cen realnych leku w miesiącach wrzesień 2018 – marzec 2019 podanych w portalu Ikar pro.

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

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

- ok. ██████████ zł przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ oraz
- ok. ██████████ zł przy uwzględnieniu ceny na podstawie danych z portalu Ikar pro.

Obliczono również roczny koszt terapii cyklosporyną dla wszystkich pacjentów z populacji docelowej i wyniesie on:

- ok. ██████████ zł przy wariancie dawki 1,25 mg/kg masy ciała
- ok. ██████████ zł przy wariancie dawki 2,50 mg/kg masy ciała

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

Odnalezione wytyczne brytyjskie Primary Care Dermatology Society (PCDS) z 2015 r. wskazują, iż terapia immunosupresyjna stanowi podstawę leczenia zespołu Wellsa. Terapią pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy (GKS) stosowane miejscowo. W przypadku niepowodzenia terapii, stosuje się GKS systemowo lub cyklosporynę, dapson oraz antybiotyki tetracyklinowe. Wytyczne nie mówią o dalszych liniach leczenia choroby Wellsa.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.08.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3060.2019.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 284/2019 z dnia 9 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nucala (mepolizumab) we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3) oraz raportu nr OT.422.68.2019 Nucala (mepolizumab) we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.