



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Fasenra (benralizumab)**  
**we wskazaniu:**  
**zespół hipereozynofilowy**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: WT.422.1.2020

Data ukończenia: 4.03.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców AstraZeneca.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** 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 2019 r., poz. 1429) 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:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>AEC</b>	bezwzględna liczba eozynofili (ang. <i>absolute eosinophil count</i> )
<b>AERD</b>	choroba układu oddechowego nasilana przez aspirynę (ang. <i>aspirin-exacerbated respiratory disease</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BEN</b>	benralizumab
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspomagające ( ang. <i>best supportive care</i> )
<b>BSH</b>	British Society for Haematology
<b>CEL-NOS</b>	Przewlekła białaczka eozynofilowa - nie określona inaczej (ang. <i>Chronic Eosinophilic Leukemia-Not Otherwise Specified</i> )
<b>CHMP</b>	CHMP Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CML</b>	Przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myeloid leukemia</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami NFZ
<b>EGID</b>	eozynofilowa choroba przewodu pokarmowego (ang. <i>eosinophilic gastrointestinal disease</i> )
<b>EGPA</b>	eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>eosinophilic granulomatosis with polyangiitis</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GSK</b>	Glikokortykosteroidy
<b>HES</b>	Zespół hipereozynofilowy (ang. <i>hypereosinophilic syndrome</i> )
<b>HSCT</b>	przeszczepienie szpiku (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>IFN-α</b>	interferon alpha
<b>KK</b>	Konsultant Krajowy
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>L-HES</b>	postać limfocytowa zespołu hipereozynofilowego
<b>MDS /MPN</b>	nowotwór mielodysplastyczny / mieloproliferacyjny (ang. <i>myelodysplastic / myeloproliferative neoplasm</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PLC</b>	placebo
<b>RCT</b>	Badanie randomizowane
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>TKI</b>	Inhibitor kinazy tyrozynowej

**Ustawa  
o świadczeniach**

Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

**WHO**

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

**Wytyczne AOTMiT**

Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>11</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	16
3.1.4. Dodatkowe informacje.....	17
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>19</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>20</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>25</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>26</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>27</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>28</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	28

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 12.02.2020 r., znak PLD.4530.286.2020.AK (data wpływu do Agencji 12.02.2020 r., Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Fasenra (Benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka a 30 mg/ml we wskazaniu: zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia wskazano następujący kod rozpoznania pacjenta ICD-10: D72. Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wydanej w 2008 r. (WHO 2008) rozpoznanie to zostało sklasyfikowane w ramach: *Innych zaburzeń dotyczących krwinek białych (D72)*. W wersji klasyfikacji ICD-10 z 2010 r., WHO utworzyło odrębną jednostkę chorobową dedykowaną zespołom hipereozynofilowym: *D47.5 Przewlekła białaczka eozynofilowa (zespół hipereozynofilowy)* (WHO 2010). W związku z tym, że Ministerstwo Zdrowia posługuje się starszą wersją klasyfikacji, należy uznać że przekazane w zleceniu wskazanie jest właściwe dla zespołu hipereozynofilowego.

Zgodnie z informacjami umieszczonymi w zleceniu MZ, dotychczasowe leczenie pacjenta obejmowało glikokortykosteroidy systemowo i wziewnie, mepolizumab oraz leki rozszerzające oskrzela. Produkt leczniczy Fasenra nie był przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu.

W 2018 r. oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne (RPA 93/2018).

Aktualnie obowiązujące Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r., wskazuje że produkt leczniczy Fasenra (Benralizumab) jest refundowany w ramach programu lekowego B.44 Leczenie Ciężkiej Astmy Alergicznej IGE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz Ciężkiej Astmy Eozynofilowej (ICD-10 J 82).

## Problem zdrowotny

Zespół hipereozynofilowy (HES) stanowi rzadką i niejednorodną grupę zaburzeń, definiowaną jako utrzymująca się i wyraźna eozynofilia we krwi i / lub eozynofilia tkankowa związana z szerokim zakresem objawów klinicznych odzwierciedlających uszkodzenie tkanek / narządów wywołane przez eozynofile.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z opinią Konsultant Krajowej w dziedzinie immunologii :*„Generalnie, wg aktualnych danych rokowanie w HES istotnie poprawiło się i obecnie > 80% pacjentów przeżywa 5 lat od rozpoznania. Jednak HES, o poważnym przebiegu, z liczbą eozynofili > 5000/μl, oporny na leczenie sterydami oraz lekami alternatywnymi (...), stwarza duże ryzyko wcześniejszego zgonu. Wg danych literaturowych w opornych na leczenie przypadkach HES zgon może nastąpić w ciągu kilku – kilkunastu miesięcy od rozpoznania. W związku z powyższym, w chorobie odpornej na standardowe leczenie, o ciężkim przebiegu, z zajęciem różnych narządów, niekiedy wielu, jakość życia chorych jest zła, a ryzyko przedwczesnego zgonu bardzo wysokie”.*

Ekspert z Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego wskazuje że *„Wskutek zmian narządowych związanych z naciekiem organów przez eozynofile dochodzić może do uszkodzenia narządów i w konsekwencji zgonu”.*

## Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu systematycznego literatury do niniejszego opracowania włączono jedno badanie RCT oceniające benralizumab (BEN) w porównaniu z placebo (PLC) w populacji pacjentów z HES, będących w trakcie leczenia podstawowego.

W badaniu Kuang 2019, w trakcie okresu z randomizacją, 50% redukcja bezwzględnej liczby eozynofili (pierwszorzędowy punkt końcowy) wystąpiła u większej liczby pacjentów w grupie leczonej benralizumabem niż w grupie placebo (90% vs 30%, p-value = 0,02). W 12 tygodniu u wszystkich pacjentów w ramieniu z benralizumabem została znacząco zmniejszona liczba eozynofili w szpiku kostnym zarówno w odniesieniu do wartości początkowych (p-value = 0,004), jak i w porównaniu do grupy placebo (p-value = 0,04). Podobnie z poziomem bazofili – zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie poziomu bazofili w szpiku kostnym w ramieniu z benralizumabem w porównaniu do poziomu wyjściowego (p-value = 0,002), jak i w porównaniu do grupy placebo (p-value < 0,001), a także we krwi (BEN vs PLC p-value=0,014). W 12 tygodniu badania na

podobnym poziomie do wyjściowego, zarówno w ramieniu z benralizumabem, jak i z placebo, pozostała liczba komórek tucznych (BEN vs PLC p-value=0,62) oraz poziom tryptazy w surowicy (BEN vs PLC p-value=0,26).

W trakcie trwania części otwartej badania odpowiedź kliniczna i hematologiczna na leczenie benralizumabem była obserwowana u 17 spośród 19 pacjentów (89%) i utrzymywała się przez 48 tygodni u 14 z 19 pacjentów (74%). W późniejszej fazie badania można było odstąpić od leczenia podstawowego u 9 spośród 14 pacjentów (64%). Eozynofilia szpiku kostnego i tkanek została również zahamowana w trakcie leczenia benralizumabem. Leczenie podstawowe można było zredukować na podstawie manifestacji objawów klinicznych począwszy od 13 tygodnia trwania badania. W 48 tygodniu u 9 spośród 14 pacjentów, którzy wciąż otrzymywali benralizumab można było odstawić leki stosowane w terapii podstawowej, a 7 spośród tych 9 pacjentów było w stabilnym stanie otrzymując wyłącznie benralizumab.

W trakcie trwania okresu badania przebiegającego z randomizacją łącznie zgłoszono 238 zdarzeń nieporządných – ich liczba (włączając w to poziom 3) była podobna w ramieniu BEN i PLC. W trakcie trwania badania nie zarejestrowano żadnego zgonu, a żaden z pacjentów nie przestał przyjmować benralizumabu z powodu zdarzenia niepożądanego.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Fasentra. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny: *Doświadczenia ze stosowania leku w innych wskazaniach oraz dane z badań klinicznych 2 fazy w HES wykazują korzystny bilans korzyści w stosunku do ryzyka.*

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnaleziono wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Dodatkowo, brak szczegółowej informacji dotyczącej wariantu HES w opisie pacjenta, oraz informacji o wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii benralizumabu przy zakładanym dawkowaniu według zlecenia wynosi: [REDAKTOWANE]. Przy uwzględnieniu ceny z obwieszczenia MZ koszt ten wyniesie 30 958,20 brutto, w związku z czym koszt wnioskowanej terapii [REDAKTOWANE]

### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5 lub 10 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie odpowiednio: dla 5 pacjentów – ok [REDAKTOWANE] według wniosku dołączonego do zlecenia MZ, ok 155 tys. zł według najnowszego obwieszczenia; w przypadku 10 pacjentów - [REDAKTOWANE] zgodnie z załączonym wnioskiem i 309 tys. zł zgodnie z obwieszczeniem.

### **Uwagi dodatkowe**

Brak.

## **2. Problem decyzyjny**

Pismem z dnia 12.02.2020 r., znak PLD.4530.286.2020.AK (data wpływu do Agencji 12.02.2020 r., Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Fasentra (Benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka a 30 mg/ml we wskazaniu: zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia wskazano następujący kod rozpoznania pacjenta ICD-10: D72. Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wydanej w 2008 r. (WHO 2008) rozpoznanie to zostało sklasyfikowane w ramach: *Innych zaburzeń dotyczących krwinek białych (D72)*. W wersji klasyfikacji ICD-10 z 2010 r., WHO utworzyło odrębną jednostkę chorobową dedykowaną zespołom hipereozynofilowym: *D47.5 Przewlekła białaczka eozynofilowa (zespół hipereozynofilowy)* (WHO 2010). W związku z tym, że Ministerstwo Zdrowia posługuje się starszą wersją klasyfikacji, należy uznać że przekazane w zleceniu wskazanie jest właściwe dla zespołu hipereozynofilowego.

Zgodnie z informacjami umieszczonymi w zleceniu MZ, dotychczasowe leczenie pacjenta obejmowało glikokortykosteroidy systemowo i wziewnie, mepolizumab oraz leki rozszerzające oskrzela. Produkt leczniczy Fasenna nie był przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu. W 2018 r. oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne (RPA 93/2018).

Aktualnie obowiązujące Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r., wskazuje że produkt leczniczy Fasenna (Benralizumab) jest refundowany w ramach programu lekowego B.44 Leczenie Ciężkiej Astmy Alergicznej IGE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz Ciężkiej Astmy Eozynofilowej (ICD-10 J 82).

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

Zespół hipereozynofilowy (HES) stanowi rzadką i niejednorodną grupę zaburzeń, definiowaną jako utrzymująca się i wyraźna eozynofilia we krwi i / lub eozynofilia tkankowa związana z szerokim zakresem objawów klinicznych odzwierciedlających uszkodzenie tkanek / narządów wywołane przez eozynofile (Roufosse 2015). Zespół hipereozynofilowy można zdefiniować po spełnieniu 3 kryteriów:

- Bezwzględna liczba eozynofiliów we krwi obwodowej  $>1500/\mu\text{l}$  stwierdzona dwukrotnie w odstępie  $\geq 1$  miesiąca<sup>1</sup>.
- Uszkodzenie i/lub dysfunkcja narządu z wyraźnymi naciekami tkankowymi eozynofiliów i/lub rozległymi złogami białek eozynofiliów oraz  $\geq 1$  kryterium z następujących:
  - o włóknienie (w płucach, sercu, przewodzie pokarmowym, skórze i in.),
  - o zakrzepica z zatorowością lub bez niej,
  - o skórny (lub śluzówkowy) rumień, obrzęk/obrzęk naczyńioruchowy, owrzodzenie, świąd lub wyprysk,
  - o neuropatia obwodowa lub ośrodkowa z przewlekłym lub nawracającym ubytkiem neurologicznym,
  - o zajęcie innych narządów (np. wątroba, trzustka, nerki, które są rzadziej zajęte).
- Wykluczenie innych zaburzeń jako głównej przyczyny uszkodzenia narządu.

### Klasyfikacja

Na poniższym rysunku przedstawiono klasyfikację eozynofilii. Przyczyny eozynofilii są liczne, ale podzielone są na trzy główne kategorie - wtórne (reaktywne), pierwotne i idiopatyczne (BSH 2017). Zespół hipereozynofilowy może przyjmować formę idiopatyczną lub limfocytową (wtórną).

Wariant limfocytowy HES (L-HES) jest spowodowany ekspansją wyraźnie klonalnych lub fenotypowo nieprawidłowych limfoidalnych komórek T we krwi obwodowej z wtórną, reaktywną eozynofilią, bez jawnej choroby limfoproliferacyjnej. Obecnie nie ma kryteriów diagnostycznych, a diagnoza opiera się na wykazaniu nieprawidłowej populacji komórek T za pomocą cytometrii przepływowej, z szerokim zakresem fenotypów, w tym CD3 - CD4 + , CD3 + CD4 - CD8 - i CD3 + CD4 + CD7 -. Niektóre przypadki L-HES zawierają rearanżację genu receptora komórek T, ale sama rearanżacja nie jest wystraszająca do postawienia diagnozy L-HES (BSH 2017).

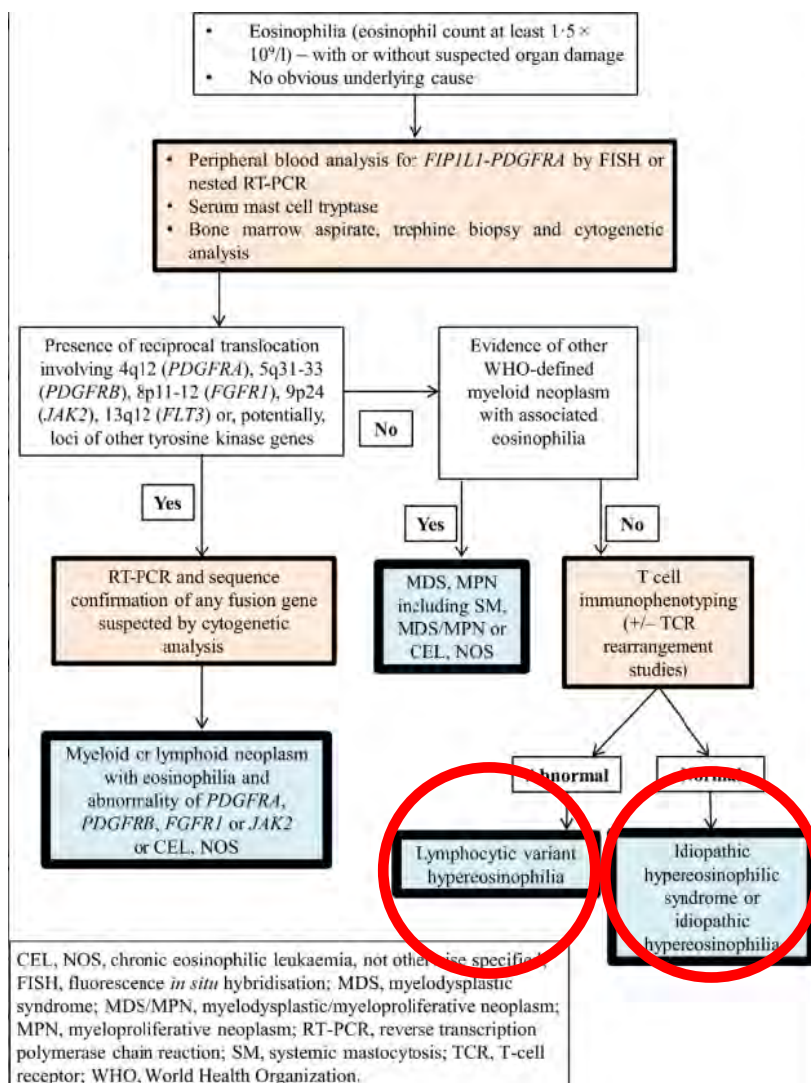
Rozpoznanie idiopatycznego HES wymaga wykluczenia wszystkich pierwotnych i wtórnych przyczyn hipereozynofilii, a także hipereozynofilii w wariacie limfocytów. Współczesna definicja HES jest pozostałością po historycznych kryteriach nakreślonych przez Chusida i współpracowników w 1975 roku: bezwzględna liczba eozynofili wynosi  $> 1,5 \times 10^9 /\text{L}$  przez ponad 6 miesięcy, a uszkodzenie tkanki jest obecne.

Wymóg, że eozynofilia utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy, jest dziś mniej konsekwentnie uwzględniany. Wynika to z dostępności bardziej czułych narzędzi do szybkiej oceny eozynofilii i konieczności

<sup>1</sup> W przypadku rozwijającego się zagrażającego życiu uszkodzenia narządu rozpoznanie można ustalić od razu, aby uniknąć opóźnienia w leczeniu.



szybszego leczenia niektórych pacjentów w celu zminimalizowania uszkodzenia narządów. Ponadto próg  $1,5 \times 10^9 /L$  jest arbitralny, a niektórzy pacjenci mogą wykazywać znaczące zajęcie tkanek i uszkodzenie narządów końcowych przy niższej liczbie eozynofili. Ze względu na rosnący odsetek przypadków, w których można zidentyfikować marker klonalny, pula pacjentów z klasycznie zdefiniowanym idiopatycznym HES zmniejszyła się, a HES można uznać za tymczasową diagnozę do momentu ustalenia pierwotnej lub wtórnej przyczyny eozynofilii (WHO 2019).



**Rysunek 1 Klasyfikacja eozynofilii**

## Epidemiologia

Częstość występowania HES nie jest dobrze scharakteryzowana. Korzystając z Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób Onkologicznych (wersja 3) i kodując 9964/3 (HES, w tym przewlekła białaczka eozynofilowa), baza danych *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) z lat 2001–2005 ujawniła, że współczynnik zachorowalności dostosowany do wieku wynosił około 0,036 na 100 000.

Chociaż zwykle diagnozowane w wieku pomiędzy 20 a 50, idiopatyczna hipereozynofilia lub przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) może powstać w skrajnym wieku; rzadkie przypadki są opisane u niemowląt i dzieci. W bazie danych SEER zawierającej informacje o 131 incydentach w latach 2001–2005 stosunek liczby mężczyzn do kobiet wynosił 1,47, a współczynnik ten rósł wraz z wiekiem do najwyższego poziomu między 65 a 74 lat. Z nieznanych przyczyn przeważająca większość pacjentów z fuzją *FIP1L1-PDGFRα* lub mieloproliferacyjnymi wariantami HES to mężczyźni, podczas gdy inne podtypy eozynofilii nie wykazują wyraźnych różnic ze względu na płeć (WHO 2019).

## Rokowanie

Rokowanie w HES zależy od stopnia uszkodzenia narządu. W bardzo ciężkich przypadkach HES może prowadzić do zgonu. W 1975 r. tylko 12% pacjentów z HES przeżywało trzy lata, obecnie ponad 80% pacjentów z HES przeżywa co najmniej pięć lat (AAAA 2020).

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego**

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Dr n. med. Witold Prejzner Klinika Hematologii i Transplantologii UCK, Gdańsk
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	
Niezdolność do pracy	X	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	
Obniżenie jakości życia	X	

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowej w dziedzinie immunologii: „*Generalnie, wg aktualnych danych rokowanie w HES istotnie poprawiło się i obecnie > 80% pacjentów przeżywa 5 lat od rozpoznania. Jednak HES, o poważnym przebiegu, z liczbą eozynofili > 5000/ $\mu$ l, oporny na leczenie sterydami oraz lekami alternatywnymi, (...), stwarza duże ryzyko wcześniejszego zgonu. Wg danych literaturowych w opornych na leczenie przypadkach HES zgon może nastąpić w ciągu kilku – kilkunastu miesięcy od rozpoznania. W związku z powyższym, w chorobie odpornej na standardowe leczenie, o ciężkim przebiegu, z zajęciem różnych narządów, niekiedy wielu, jakość życia chorych jest zła, a ryzyko przedwczesnego zgonu bardzo wysokie.*”

Ekspert z Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego wskazuje że „*Wskutek zmian narządowych związanych z naciekami organów przez eozynofile dochodzić może do uszkodzenia narządów i w konsekwencji zgonu.*”

## 2.3. Oceniana technologia

**Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Fasenna]**

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Fasenna (Benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka a 30mg/ml
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72) Dostępna informacja o pacjencie: dotychczasowe leczenie: glikokortykosteroidy systemowo i wziewnie, Mepolizumab, leki rozszerzające oskrzela.
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi $\beta$ -mimetykami <sup>2</sup> .
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	1 ampułkostrzykawka podskórnie co 4 tygodnie
<b>Droga podania</b>	roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

Terapia zespołów hipereozynofilowych nie stanowi wskazania zarejestrowanego dla leku Fasenna.

<sup>2</sup> ChPL Lek Fasenna

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania bernalizumabu w zespole hipereozynofilowym wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 18.02.2020 r.–19.02.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia*	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Zespół hipereozynofilowy (HES)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	benralizumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	–
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Rodzaj badania (S)	dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

\* Poszukiwano także wytycznych klinicznych (dla których wyniki opisano w rozdziale 12. niniejszego opracowania).

### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury do niniejszego opracowania włączono jedno badanie RCT: Kuang 2019.

Celem badania była ocena skuteczności benralizumabu w redukowaniu eozynofilii u pacjentów z HES (postać PDGFR-negatywna). Do badania włączano pacjentów z HES potwierdzonym w wywiadzie. Ze względu na fakt stosowania aktywnego leczenia, do badania włączano pacjentów objawowych z poziomem eozynofilii z  $\geq 1000$  komórek/mm<sup>3</sup>. Badanie składało się z 3 następujących po sobie etapów:

- 12-tygodniowej części badania porównującej benralizumab z placebo, przebiegającej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem,
- 12 tygodniowej otwartej części badania,
- 24 tygodniowej przedłużonej otwartej części badania.

Charakterystykę badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu (Kunag 2018, Kunag 2019)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Kuang 2019 <u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Allergy and Infectious Diseases, benralizumab był dostarczany przez MedImmune/ AstraZeneca na podstawie porozumienia i współpracy badawczej	Badanie II fazy, jednośrodkowe, randomizowane i podwójnie zaślepienie w pierwszym stadium (12 tyg.), otwarte w drugim stadium (12 tyg.) i trzecim przedłużonym (24 tyg.) <u>okres obserwacji:</u> 48 tyg. <u>Interwencja w I okresie:</u> Grupa A: BEN 30 mg/4 tyg. podskórnie Grupa B: PLC podskórnie <u>Interwencja w II i III okresie:</u> Grupa A i B: BEN 30 mg/4 tyg. podskórnie	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli <math>\geq 18</math> i <math>\leq 75</math> lat</li> <li>• zespół hipereozynofilowy potwierdzony przewlekłą eozynofilią <math>\geq 1500</math> komórek/mm<sup>3</sup> bez znanej wtórnej przyczyny i dowodów na narządowe manifestacje związane z eozynofilią</li> <li>• pacjencie objawowi z postacią PDGFRA-negatywną z <math>\geq 1000</math> komórek/mm<sup>3</sup> otrzymujący terapię podstawową (lekową lub żywieniową) przez 1 m-c</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci ze schorzeniami zagrażającymi życiu lub innymi poważnymi, lub klinicznymi objawami nieadekwatnymi do kryteriów włączenia</li> <li>• HIV lub inne upośledzenie odporności</li> <li>• dodatni antygen powierzchniowy WZW B, przeciwciała przeciw WZW C lub zakażenie WZW B lub C w wywiadzie</li> <li>• obecność mutacji FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> lub innej wrażliwej na imatynib</li> <li>• rozpoznanie ogólnoustrojowej mastocytozy z mutacją D816V KIT lub poziomem tryptazy <math>&gt;40</math> ng/mL</li> <li>• rozpoznany chłoniak, nowotwór złośliwy hematologiczny, zaawansowany i przerzutowy guz lity i/lub trwająca chemioterapia, radioterapia lub leczenie interleukiną 2</li> <li>• reakcja alergiczna lub anafilaktyczna na poprzednie leczenie przeciwciałami</li> <li>• zakażenie pasożytnicze w ciągu 24 tyg. przed udzieleniem świadomej zgody</li> <li>• ostra infekcja bakteryjna lub wirusowa (pacjenci mogli być włączeni po ustąpieniu infekcji)</li> <li>• podanie dożylniej immunoglobuliny (IVIG) w ciągu 30 dni przed udzieleniem świadomej zgody</li> <li>• podanie dowolnego leku biologicznego (zarejestrowanego lub eksperymentalnego)</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek pacjentów z 50% redukcją bezwzględnej liczby eozynofilii (AEC, ang. <i>absolute eosinophil count!</i> ) we krwi obwodowej po 12 tyg. od rozpoczęcia badania  <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja AEC po 12 tyg.</li> <li>• częstość i ciężkość AE</li> <li>• redukcja objawów HES</li> <li>• eozynofilia tkankowa</li> <li>• liczba eozynofili, komórek tucznych i ich prekursorów w szpiku kostnym</li> <li>• poziom markerów aktywacji eozynofili i komórek tucznych</li> <li>• liczba eozynofili i redukcja terapii podstawowej w 48 tyg.</li> <li>• stężenia leków i ADA</li> <li>• korelacja między poziomami IL-5Ra a zmniejszeniem eozynofilii we krwi obwodowej po 1, 4 i 12 tygodniach</li> <li>• wzrost przeciwciał przeciw tężcowi 6 tygodni po immunizacji</li> <li>• zmiana wagi i poziomów HgbA1c po 12 i 24 tygodniach stosowania benralizumabu</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania (dłuższy z dwóch) przed udzieleniem świadomej zgody</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podanie żywych atenuowanych szczepionek 30 dni przed datą randomizacji</li> <li>• szczepienia nieaktywnymi/ zabitymi szczepami (np. nieaktywna grypa) są dozwolone pod warunkiem, że nie zostaną podane w ciągu 1 tygodnia przed/po każdej wizycie związanej z badaniem</li> <li>• podanie dowolnego eksperymentalnego leku niebiologicznego w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania (dłuższy z dwóch) przed udzieleniem świadomej zgody</li> <li>• nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed udzieleniem świadomej zgody</li> <li>• poprzednie leczenie benralizumabem</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów w I stadium</u> Grupa A: 10 Grupa B: 10 <u>Liczba pacjentów w II stadium: 19</u> <u>Liczba pacjentów w III stadium: 14</u></p>	

Do badania włączono 20 pacjentów z różnymi postaciami HES, którzy w przeszłości byli nieskutecznie leczeni z wykorzystaniem różnych schematów (od 1 do 11 leków; mediana 3,5). Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do badania przedstawiono w poniższej tabeli. Dane dotyczące pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni mepolizumabem w wysokich dawkach podświetlono w tabeli kolorem szarym.

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Kuang 2019

Numer przypisany pacjentowi	Wiek/Płeć	Podtyp HES	Zajęty organ	Leki stosowane dotychczas w leczeniu	Odpowiedź na zastosowaną interwencję (48 tygodni)
1	50 kobieta	L-HES	Skóra	Prednisone	Początkowa odpowiedź z nawracającymi objawami
2	67 mężczyzna	L-HES	Skóra, objawy ogólnoustrojowe	Prednisone, imatyn b, hydroksymocznik, cyklosporyna A, bendamustyna, brentuximab	Odpowiedź na leczenie
3	42 kobieta	L-HES	Skóra, układ oddechowy objawy ogólnoustrojowe	Prednisone, hydroksymocznik	Początkowa odpowiedź z nawracającymi objawami
4	33 kobieta	L-HES	Skóra, objawy ogólnoustrojowe	Prednisone, metotreksat, mykofenolan mofetylu, talidomid, fototerapia, kąpiel z wybielaczem, owijanie	Odpowiedź na leczenie
5	58 mężczyzna	idiopatyczny	Skóra, układ oddechowy objawy ogólnoustrojowe	Prednisone, interferon	Odpowiedź na leczenie
6	48 kobieta	L-HES	Układ oddechowy, układ pokarmowy	Prednisone, hydroksymoczn k, interferon	Początkowa odpowiedź z nawracającymi objawami
7	35 mężczyzna	EGID	Układ oddechowy, układ pokarmowy	Prednisone, budesonide powierzchniowo, fluticasone propionate (doustnie), hydroksychlorochina, sirolimus	Odpowiedź na leczenie
8	54 kobieta	idiopatyczny	Skóra, Serce, układ oddechowy	Prednisone, hydroksymoczn k, interferon- $\alpha$ , mepolizumab	Odpowiedź na leczenie
9	28 kobieta	EGPA + AERD	Układ oddechowy, zatoki, skóra	Prednisone, interferon- $\alpha$ ,	Odpowiedź na leczenie
10	52 kobieta	M-HES	Serce, układ nerwowy	Prednisone, interferon- $\alpha$ , imatynib, mepolizumab	Brak odpowiedzi na leczenie
11	53 mężczyzna	EGID	Objawy ogólnoustrojowe, skóra, układ pokarmowy, układ oddechowy	Prednisone, budesonide powierzchniowo,	Odpowiedź na leczenie
12	62 kobieta	M-HES	Objawy ogólnoustrojowe, układ nerwowy	Prednisone, imatin b, interferon- $\alpha$ , alemtuzumab	Brak odpowiedzi na leczenie
13	37 kobieta	EGID	Układ pokarmowy	Prednisone, dieta, budesonide, cromolyn	Odpowiedź na leczenie
14	23 kobieta	EGID	Układ pokarmowy	Cromolyn, budesonide powierzchniowo, dieta, fluticasone propionate (doustnie), sirolimus,	Odpowiedź na leczenie

Numer przypisany pacjentowi	Wiek/Płeć	Podtyp HES	Zajęty organ	Leki stosowane dotychczas w leczeniu	Odpowiedź na zastosowaną interwencję (48 tydzień)
15	35 kobieta	L-HES	Objawy ogólnoustrojowe, układ mięśniowo-szkieletowy, układ pokarmowy	Prednisone, FV, interferon- $\alpha$ ,	Odpowiedź na leczenie
16	33 kobieta	EGID	Układ pokarmowy, objawy ogólnoustrojowe, zatoki	Prednisone, interferon- $\alpha$ , fluticasone propionate (doustnie), sirolimus, cromolyn, budesonide, dieta	Odpowiedź na leczenie
17	74 mężczyzna	idiopatyczny	Objawy ogólnoustrojowe, układ oddechowy, układ mięśniowo-szkieletowy	Prednisone, imatinib, hydroksymocznik, interferon- $\alpha$ , mepolizumab, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, dasatinib, metotreksat, alemtuzumab, kładrybina	Pacjent wyłączony z badania
18	31 mężczyzna	idiopatyczny	Objawy ogólnoustrojowe, skóra, układ oddechowy, naczynia krwionośne	Prednisone, hydroksymoczn k, interferon- $\alpha$ ,	Odpowiedź na leczenie
19	44 kobieta	idiopatyczny	Serce, układ oddechowy, skóra	Prednisone	Odpowiedź na leczenie
20	59 mężczyzna	idiopatyczny	Układ oddechowy	Prednisone	Odpowiedź na leczenie

*EGID – eozynofilowa choroba przewodu pokarmowego, EGPA – eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, L-HES – postać limfocytowa, M-HES – postać mieloidalna, AERD – choroba układu oddechowego nasilana przez aspirynę*

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W badaniu Kuang 2019, w trakcie okresu z randomizacją, pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u większej liczby pacjentów w grupie leczonej benralizumabem niż w grupie placebo (90% vs 30%,  $p$ -value = 0,02). W trakcie trwania części otwartej badania odpowiedź kliniczna i hematologiczna na leczenie benralizumabem była obserwowana u 17 spośród 19 pacjentów (89%) i utrzymywała się przez 48 tygodni u 14 z 19 pacjentów (74%). W późniejszej fazie badania można było odstąpić od leczenia podstawowego u 9 spośród 14 pacjentów (64%). Eozynofilia szpiku kostnego i tkanek została również zahamowana w trakcie leczenia benralizumabem. Leczenie podstawowe można było zredukować na podstawie manifestacji objawów klinicznych począwszy od 13 tygodnia trwania badania. W 48 tygodniu u 9 spośród 14 pacjentów, którzy wciąż otrzymywali benralizumab można było odstawić leki stosowane w terapii podstawowej, a 7 spośród tych 9 pacjentów było w stabilnym stanie otrzymując wyłącznie benralizumab. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Wyniki badania Kuang 2019

Punkt końcowy	BEN	PLC	p-value
50% redukcja eozynofilii we krwi obwodowej po 12 tyg.	9 na 10 pacjentów [90%]	3 na 10 pacjentów [30%]	0,02
50% redukcja eozynofilii we krwi obwodowej po 48 tyg.	Odpowiedź na leczenie – n=14 Brak odpowiedzi na leczenie – n=2 Nawrót objawów po początkowej odpowiedzi na leczenie – n=3 Wyłączenie z badania – n=1		Nd
Mediana trwania odpowiedzi	84 tyg. (0; 96 tyg.)		Nd

W 12 tygodniu u wszystkich pacjentów w ramieniu z benralizumabem została znacząco zmniejszona liczba eozynofilii w szpiku kostnym zarówno w odniesieniu do wartości początkowych ( $p$ -value = 0,004), jak i w porównaniu do grupy placebo ( $p$ -value = 0,04). Podobnie z poziomem bazofili – zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie poziomu bazofili w szpiku kostnym w ramieniu z benralizumabem w porównaniu do poziomu wyjściowego ( $p$ -value = 0,002), jak i w porównaniu do grupy placebo ( $p$ -value < 0,001), a także we krwi (BEN vs PLC  $p$ -value=0,014).

W 12 tygodniu badania na podobnym poziomie do wyjściowego, zarówno w ramieniu z benralizumabem, jak i z placebo, pozostała liczba komórek tucznych (BEN vs PLC  $p$ -value=0,62) oraz poziom tryptazy w surowicy (BEN vs PLC  $p$ -value=0,26).

Próbki tkanek pozyskane w 24 tygodniu badania (52 próbki pochodzące z biopsji przewodu pokarmowego wykonanych u 7 pacjentów z eozynofilią przewodu pokarmowego) wskazywały na niemal całkowitą redukcję poziomu eozynofilii ( $\leq 3$  eozynofili w polu widzenia). Barwienie immunohistochemiczne peroksydazy eozynofilowej (anti-EPX) potwierdziło brak eozynofilii w próbkach pozyskanych od 2 pacjentów.

Ponadto wśród pacjentów, u których choroba przebiegała z zajęciem układu pokarmowego (n=7), w 24 tygodniu leczenia AEC zredukowano do poziomu 0 komórek/mm<sup>3</sup> (Kuang 2018).

Wykonane w 24 tygodniu płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe u jednego pacjenta z eozynofilowymi naciekami płucnymi wykazało ustąpienie eozynofilii w trakcie przyjmowania przez pacjenta benralizumabu. U dwóch pacjentów z objawami eozynofilii dotyczącymi skóry wykonano biopsję przed i w trakcie trwania badania – u obu pacjentów nie zaobserwowano eozynofilii w pobranych próbkach, a wysypka ustąpiła w trakcie terapii BEN.

Spośród 3 pacjentów, którzy w ramach wcześniejszej terapii otrzymywali mepolizumab, u jednego pacjenta (postać idiopatyczna HES) zaobserwowano odpowiedź, u jednego pacjenta nie zaobserwowano odpowiedzi (mieloidalna postać HES), a jednej pacjent (idiopatyczna postać HES) został wyłączony z badania (w części badania związanej z randomizacją był w grupie PLC).

W trakcie trwania okresu badania przebiegającego z randomizacją łącznie zgłoszono 238 zdarzeń nieporządných – ich liczba (włączając w to poziom 3) była podobna w ramieniu BEN i PLC. W trakcie trwania badania nie zarejestrowano żadnego zgonu, a żaden z pacjentów nie przestał przyjmować benralizumabu z powodu zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 7. Zdarzenia niepożądane w okresie od początku trwania badania do 48 tygodnia (n=19 pacjentów)**

AE	Poważne zdarzenia niepożądane		Zdarzenia niepożądane – poziom 3		Zdarzenia niepożądane – poziom 1–2	
	Liczba wystąpień	Liczba pacjentów dotkniętych AE (%)	Liczba wystąpień	Liczba pacjentów dotkniętych AE (%)	Liczba wystąpień	Liczba pacjentów dotkniętych AE (%)
Łącznie	2	2 (10,5%)	-	-	79	17 (89,5%)
Eozynofilia	1	1 (5,3%)	3	2 (10,5%)	3	2 (10,5%)
Niedrożność moczowodu spowodowana kamieniem nerkowym	1	1 (5,3%)	1	1 (5,3%)		
Półpasiec	-	-	1	1 (5,3%)		
Ból głowy	-	-	-	-	6	6 (31,6%)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej w surowicy	-	-	-	-	6	6 (31,6%)
Dreszcze	-	-	-	-	4	4 (21%)
Reakcja w miejscu podania	-	-	-	-	3	2 (10,5%)
Złe samopoczucie	-	-	-	-	3	2 (10,5%)
Podwyższone ALT	-	-	-	-	2	2 (10,5%)
Podwyższone AST	-	-	-	-	2	2 (10,5%)
Limfopenia	-	-	-	-	2	2 (10,5%)
Podwyższona kreatynina	-	-	-	-	2	2 (10,5%)
Biegunka	-	-	-	-	2	2 (10,5%)
Gorączka	-	-	-	-	2	2 (10,5%)
Hiperurykemia	-	-	-	-	2	2 (10,5%)
Hipofosfatemia	-	-	-	-	2	2 (10,5%)
Wysypka świądowa	-	-	-	-	2	2 (10,5%)

Dodatkowo 8 pacjentów doświadczyło konstelacji objawów takich jak gorączka, dreszcze, nudności i zmęczenie w ciągu 6 godzin od podania pierwszej dawki benralizumabu. Te samoograniczające się zdarzenia nie powtórzyły się przy podaniu kolejnej dawki.

Należy również podkreślić, że obecnie trwa badanie III fazy (porównaj rozdział 3.2.3 Dodatkowe informacje).

### 3.1.4. Dodatkowe informacje

#### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej Prof. dr hab. Sylwia Kołtan, ankietowana przez Agencję przekazała następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: „W publikacjach z 2019 r., w których oceniano wyniki badań II fazy nad lekiem Fasenna w HES podkreślano bardzo dużą skuteczność preparatu. Obecnie trwa badanie kliniczne 3 fazy „Natron”, które ma potwierdzić bezpieczeństwo i skuteczność leczenia benralizumabem w HES. Badanie ma zakończyć się w 2023 r.

Wg danych literaturowych korzystny jest bilans korzyści w odniesieniu do ryzyka, co powoduje, że lekarze i pacjenci wiążą duże nadzieje z tym lekiem w HES o poważnym przebiegu, opornym na inne terapie”.

Dodatkowo dr n. med. Witold Prejzner wskazuje wyniki badania opisanego w rozdziale 3: „W ramieniu z benralizumabem 9 z 10 chorych uzyskało ponad 50% redukcję eozynofiliów po 12 tygodniach terapii w porównaniu z ramięm placebo, gdzie odpowiedź uzyskało 3 z 10 chorych. Mediana odpowiedzi trwała 84 miesiące. Brak własnych doświadczeń z benralizumabem”.

## Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z danymi pochodzącymi z ChPL łącznie 2 514 pacjentów, spośród których u 1 663 występowała ciężka niekontrolowana astma eozynofilowa, otrzymało leczenie benralizumabem w ramach badań klinicznych trwających od 48 do 56 tygodni.

Dla produktu Fasentra nie zarejestrowano bardzo często występujących działań niepożądanych. Natomiast do często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Fasentra należą: zapalenie gardła, reakcje nadwrażliwości, ból głowy, gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

W części dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania zaznaczono, że po podaniu benralizumabu występowały ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości.

## Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku poszukiwano również na stronach URPL, EMA i FDA.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA w okresie kwiecień-czerwiec 2019, obejmują występowanie choroby grypopodobnej oraz półpaśca. FDA ocenia, że należy dokonać działań regulacyjnych w tym zakresie<sup>3</sup>. Dodatkowo na stronie producenta (AstraZeneca) odnaleziono informację, opublikowaną w dniu 6.02.2019 r., dotyczącą przyznania przez FDA produktowi leczniczemu Fasentra oznaczenia leku „sierociego” w leczeniu zespołów hipereozynofilowych. Zgodnie z opisem na stronie, FDA przyznaje status ODD (*Orphan Drug Designation*) lekom przeznaczonym do leczenia, diagnozowania lub zapobiegania rzadkim chorobom lub zaburzeniom, które dotyczą mniej niż 200 000 osób w USA<sup>4</sup>. Nie odnaleziono informacji źródłowych na stronie FDA.

## Pozostałe

W celu odnalezienia toczących się badań dotyczących stosowania benralizumabu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.02.2020 r.

Odnaleziono informacje o:

1. jednym badaniu III fazy (kontynuacja badania Kuang 2019) znajdującym się przed etapem rekrutacji. Jest to wieloośrodkowe, z randomizacją, podwójnie zaślepienie (DB) badanie kontrolowane placebo, prowadzone w grupach równoległych. Będzie ono miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu z placebo w leczeniu u pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES). Interwencje będą podawane we wstrzyknięciu podskórnym. Badanie to obejmuje 2 odrębne okresy (razem zdefiniowane jako „badanie główne”): 24-tygodniowy okres leczenia, podczas którego pacjenci będą losowo przydzielani do grupy otrzymującej benralizumab lub placebo oraz otwarty okres leczenia, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymają benralizumab. Docelowa populacja pacjentów to mężczyźni i kobiety w wieku powyżej 12 lat z objawowym aktywnym HES. Około 120 kwalifikujących się pacjentów zostanie zrandomizowanych w stosunku 1: 1.
2. trwającej fazie IIa badania z randomizacją, podwójnie zaślepienie, kontrolowanego placebo. Badanie ma na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności benralizumabu podawanego podskórnym (MEDI-563) w zmniejszaniu eozynofilii u pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES). Benralizumab (30 mg) będzie podawany podskórnym co 4 tygodnie w 3 dawkach (w tygodniach 0, 4 i 8). Docelowa populacja pacjentów to mężczyźni i kobiety w wieku od 18 do 75 lat.

<sup>3</sup> <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2019-potential-signals-serious-risks-new-safety-information-identified-fda-adverse-event> (data dostępu z dn. 3.03.2020 r.)

<sup>4</sup> <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/us-fda-grants-fasenra-orphan-drug-designation-for-hypereosinophilic-syndrome.html> (data dostępu z dn. 3.03.2020 r.)

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Benralizumab jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ -mimetykami. Ogólnie zakres działania benralizumabu uważa się za umiarkowany, ale korzyści przewyższają ryzyko tego leczenia, biorąc pod uwagę jego niską toksyczność, jak wykazano w badaniach klinicznych, w związku z czym stosunek korzyści do ryzyka został uznany za pozytywny (EMA 2017).

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

Ekspert kliniczny (KK w dziedzinie immunologii), ankietowany przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określili jako: „Zgodnie z informacją pacjent wykorzystał wszystkie dostępne terapie, możliwe w Polsce. Zespół hypereozynofilowy o poważnym przebiegu i oporny na wcześniejsze terapie jest chorobą, która może w ciągu kilku – kilkunastu miesięcy doprowadzić do śmierci chorego. Doświadczenia ze stosowania leku w innych wskazaniach oraz dane z badań klinicznych 2 fazy w HES wykazują korzystny bilans korzyści w stosunku do ryzyka.

*Powyższa opinia jest opinią wynikającą z analizy literatury. Jako pediatra immunolog nie zajmuję się leczeniem chorych z rozpoznaniem HES, który w populacji pediatrycznej występuje wyjątkowo rzadko. Nie mam więc w tym zakresie własnych doświadczeń”.*

Dr n. med., Witold Prejzner wskazuje wyniki badania opisanego w rozdziale 3: „Najczęstsze objawy niepożądane to osłabienie (stopień 3), gorączka, dreszcze, bóle głowy nudności – związane z podaniem leku. W/w objawy niepożądane ustępowały w ciągu 48 godzin. Obserwowano również przejściowy wzrost dehydrogenazy mleczanowej. Brak własnych doświadczeń z benralizumabem”.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 18.02.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej w wytycznych praktyki klinicznej. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://b-s-h.org.uk/>,
- <http://www.g-i-n.net/>,
- <https://www.esmo.org/> ,
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- [www.english.prescrire.org](http://www.english.prescrire.org),
- <http://kce.fgov.be>,
- [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov),
- <http://www.nzgg.org.nz>,
- <http://www.sign.ac.uk>
- [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com),
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>.

Dodatkowo przeszukano medyczne bazy danych: PubMed, Embase (via Ovid).

W ramach wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej: WHO z 2019 r., A British Society for Haematology z 2017 r. oraz NCI z 2019. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>WHO 2019</b>  <b>Konflikt interesów:</b>  <b>Dr Gotlib zasiada w radzie doradczej i otrzymuje honoraria od Allakos i Incyte, Inc. Dr Gotlib otrzymał także fundusze na prowadzenie badań klinicznych z Incyte. Dr Shomali zasiadał w radzie doradczej Incyte, Inc.</b></p>	<p><b>Wytyczne odnoszą się do stosowania benralizumabu w zespole hipereozynofilowym</b>  <b>Nowotwory z rearanżacją PDGFRA / B lub FIP1L1-PDGFRA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imatynib jest uważany za ostateczne leczenie uogólnionych nowotworów PDGFRA / B z eozynofilią.</li> <li>• Zalecana przez FDA dawka początkowa dla pacjentów z przegrupowaniem FIP1L1-PDGFRA wynosi 100 mg na dobę. Dane skumulowane z długoterminowymi obserwacjami wskazują, że ta dawka jest wystarczająca, aby wywołać pełną i trwałą hematologiczną i całkowitą remisję molekularną.</li> <li>• W przypadku pacjentów z nowotworami szpikowymi (zwykle MDS / MPN) z eozynofilią i zmienionym PDGFRB zalecana dawka wynosi 400 mg na dobę, obniżona do 100 mg podczas leczenia podtrzymującego, co odzwierciedla dawkę konsekwentnie stosowaną w kilku seriach przypadków z doskonałymi wynikami.</li> </ul> <p><b>Typ FGFR1 , JAK2 I FLT3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hamowanie FGFR1 (pemigatynib) jest obecnie oceniane w warunkach badania klinicznego z zachęcającymi odpowiedziami.</li> <li>• Inhibitory kinazy tyrozynowej JAK2 i FLT3 można rozważać na podstawie etykiety lub badania klinicznego, jako pomost do HSCT u pacjentów odpowiednio z fuzjami kinazy tyrozynowej JAK2 i FLT3.</li> <li>• Obecnie w badaniu klinicznym oceniającym rolę ruksolitynibu jako inhibitora JAK1 / JAK2 w nowotworach eozynofilowych (lub zmutowanych) JAK2 włącza się pacjentów.</li> </ul> <p><b>Leczenie HES i CEL-NOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kortykosteroidy są silnymi lekami przeciw eozynofilowymi o ustalonej skuteczności w HES i należy je traktować jako leczenie pierwszego rzutu.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podobnie jak inne MPN, hydroksymocznik może służyć jako skuteczna chemioterapia paliatywna do kontrolowania leukocytozy i eozynofilii, ale bez udowodnionej roli w pozytywnym wpływie na naturalną historię HES lub CEL, NOS.</li> <li>• Na podstawie ograniczonej opublikowanej literatury IFN-<math>\alpha</math> wykazał odpowiedzi hematologiczne i cofnięcie uszkodzenia narządu u pacjentów z HES i CEL. Logika stosowania IFN-<math>\alpha</math> w CEL jest częściowo ekstrapolowana z jego skuteczności w innych MPN, takich jak CML, a także PV i ET, oraz dowodów na aktywność remisji cytogenetycznej.</li> <li>• Chociaż zwykle stosowany jako środek drugiego rzutu w przypadku niewydolności sterydów HES, IFN-<math>\alpha</math> może być stosowany jako terapia początkowa u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją leczenia steroidami.</li> </ul> <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 eozynofili są wykluczone.</p> <p><u>Przeciwciała monoklonalne w leczeniu HES</u></p> <p>Zastosowanie przeciwciał anti-IL-5 /przeciwno receptorowi IL5 i przeciwciał anti-CD52 do leczenia HES jest nadal badane.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mepolizumab: nie jest obecnie zatwierdzony przez FDA w leczeniu HES (w przypadku ciężkiej astmy eozynofilowej i ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń). Mepolizumab jest dostępny w ramach terapii ratunkowej HES, u których wcześniejsze terapie zakończyły się niepowodzeniem.</li> <li>• Benralizumab jest przeciwciałem przeciwko receptorowi IL5, które, jak wykazano, zmniejsza roczną częstość zaostrzeń astmy w dwóch badaniach III fazy z udziałem pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową.</li> <li>• Alemtuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym anti-CD52, które zostało ocenione w idiopatycznym HES na podstawie ekspresji antygenu CD52 na eozynofiliach.</li> </ul> <p><u>Transplantacja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomimo sukcesu w wybranych przypadkach rola przeszczepu w HES nie jest dobrze ustalona.</li> </ul> <p><u>Terapia podtrzymująca i chirurgia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukafereza może powodować przejściowe zmniejszenie wysokiej liczby leukocytów i eozynofili, ale nie jest skuteczną terapią podtrzymującą.</li> <li>• Splenektomię wykonano w przypadku bólu brzucha i zawału śledziony związanego z hipersplenizmem, ale nie jest to uważane za standardowe leczenie.</li> <li>• Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne wykazały zmienne powodzenie w zapobieganiu nawrotom choroby zakrzepowo-zatorowe.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Hypereosinophilia (AEC &gt;1.5 × 10<sup>9</sup>/L)</b></p> <p>Screen for secondary causes:          • Infection          • Allergy/ atopy          • Medications          • Collagen vascular disease          • Solid tumor/ lymphoma          • Metabolic (e.g. adrenal insufficiency)</p> <p>Assess for end-organ damage (based on signs and symptoms):          • Troponin T or I          • Electrocardiogram, echocardiogram          • Imaging (lungs, sinuses, liver, spleen, lymph nodes)          • Pulmonary function tests / bronchoscopy          • Nerve conduction study/ electromyography          • Tissue biopsy (e.g. GI tract, lungs, heart, sinuses, nerves)</p> <p>Evaluate blood and/ or bone marrow for:          • Serum B12 level          • Serum tryptase level          • Serum IgE level          • <i>FIP1L1-PDGFRα</i> fusion by FISH or RT-PCR (blood or marrow)          • T-cell receptor gene rearrangement by PCR (blood or marrow)          • Immunophenotyping (blood or marrow)          • NGS myeloid gene panel (blood or marrow)          • Dysplasia and blast percentage (blood and marrow); bone marrow fibrosis          • Immunohistochemistry for CD117, tryptase and CD25 if serum tryptase is elevated (marrow)          • Standard karyotyping (marrow)</p> <p><b>Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Rearrangement of <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, or <i>FGFR1</i>, or with <i>PCM1-JAK2</i></b>          • Imatinib (with corticosteroids if cardiac involvement) for <i>PDGFRA</i>/ <i>PDGFRB</i>-rearranged disease          • <i>FGFR1</i> inhibitor (e.g. pemigatinib clinical trial) or induction chemotherapy followed by HSCT for <i>FGFR1</i>-rearranged disease          • <i>JAK2</i> inhibitor (e.g. ruxolitinib clinical trial) followed by HSCT for <i>JAK2</i>-rearranged disease</p> <p><b>Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome (HES)</b>          • Corticosteroids          • 2<sup>nd</sup> line: IL-5/IL-5 receptor antibody (clinical trial)<sup>4</sup>, hydroxyurea, [PEG]-interferon, imatinib, HSCT</p> <p><b>Chronic Eosinophilic Leukemia, NOS</b>          • Hydroxyurea          • [PEG]-interferon          • Clinical trial          • Imatinib          • HSCT</p> <p><b>Lymphocyte-variant Hypereosinophilia</b>          • Corticosteroids          • 2<sup>nd</sup> line: IL-5/IL-5 receptor antibody (clinical trial)<sup>4</sup>, hydroxyurea, [PEG]-interferon</p> <p><b>Idiopathic Hypereosinophilia</b>          • Monitoring or corticosteroids (if clinically indicated)</p> <p><small><sup>1</sup>Including rare conditions (e.g. familial, hyper IgE syndrome, Omenn syndrome, episodic angioedema with eosinophilia, eosinophilia-myalgia syndrome)  <sup>2</sup>Alternative <i>PDGFRA</i> fusion genes can be inferred by cytogenetically visible translocations involving 4q12  <sup>3</sup>Translocations involving 13q12 (<i>FLT3</i> gene) are associated with eosinophilic neoplasms and have not been formally included in the WHO classification  <sup>4</sup>Mepolizumab or Benralizumab</small></p>
<p>Sila rekomendacji: brak danych</p>	
<p><b>British Society for Haematology Guideline 2017 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania benralizumabu w zespole hipereozynofilowym</b></p> <p><u>Leczenie w nagłych wypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci wymagający natychmiastowego leczenia ciężkiej lub zagrażającej życiu eozynofilii powinni otrzymywać duże dawki kortykosteroidów (stopień 1B).</li> <li>• Pacjenci otrzymujący kortykosteroidy, u których istnieje ryzyko zakażenia strongyloidami, powinni otrzymywać jednocześnie iwermektynę, aby zapobiec potencjalnie śmiertelnej hiperinfekcji (stopień 1B).</li> </ul> <p><u>Leczenie nowotworów szpikowych / limfatycznych z rearanżacją genów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z klonalną eozynofilią z <i>FIP1L1-PDGFRα</i> (w tym pacjenci z ostrą białaczką) powinni być leczeni niską dawką imatynibu (stopień 1B).</li> <li>• Pacjenci z klonalną eozynofilią z rearanżacją <i>PDGFRB</i> lub fuzją <i>ETV6-ABL1</i> powinni otrzymywać standardową dawkę imatynibu (stopień 1B).</li> <li>• Pacjentów z klonalną eozynofilią z fuzją <i>ETV6-FLT3</i> należy rozważyć podczas leczenia sunitynibem lub sorafenibem (stopień 2B).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentów z klonalną eozynofilią z przegrupowaniem JAK2 należy rozważyć podczas leczenia ruksolityn bem (stopień 2B).</li> <li>• Pacjentom z ostrą białaczką szpikową (AML) z klonalną eozynofilią i bez nieprawidłowości molekularnych lub cytogenetycznych sugerujących prawdopodobną odpowiedź na inh bitor kinazy tyrozynowej należy zaproponować standardową terapię indukcyjną AML (stopień 1A).</li> <li>• Pacjenci z innymi nowotworami hematologicznymi z klonalną eozynofilią powinni otrzymać leczenie ukierunkowane na leczenie nowotworu. W przypadku uszkodzenia lub dysfunkcji narządów związanych z eozynofilią należy również zastosować kortykosteroidy (stopień 1C).</li> </ul> <p><u>Leczenie wariantu limfocytowego zespołu hipereozynofilowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z wariantem limfocytowym zespołu hipereozynofilowego (HES) mogą być leczeni w taki sam sposób jak idiopatyczny HES (stopień 2B)</li> </ul> <p><u>Leczenie idiopatycznego zespołu hipereozynofilowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z idiopatycznym HES powinni być leczeni w pierwszej kolejności kortykosteroidami (patrz wyżej leczenie doraźne).</li> <li>• Pacjenci z idiopatycznym 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), leczenie mielosupresyjne (hydroksykarbamid) lub leczenie przeciwciałem monoklonalnym mepolizumabem (anty-interleukiną 5), ten ostatni najlepiej w ramach badania klinicznego (stopień 2B).</li> <li>• Alemtuzumab, przeciwciało monoklonalne anti-CD52, należy rozważyć u pacjentów z ciężkim idiopatycznym HES, nie reagującym na inne terapie, i może być przydatny u pacjentów z idiopatycznym zaburzeniem czynności serca i mózgu związanym z HES (Klasa 2B).</li> </ul> <p><u>Rola hemopoetycznych przeszczepów komórek macierzystych (HSCT)</u></p> <p>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 wykazują postępujące uszkodzenie narządów końcowych. (Klasa 2C)</p>
<p><b>Siła rekomendacji:</b></p> <p><b>Mocne (stopień 1):</b> są wydawane, gdy istnieje pewność, że korzyści przewyższają ryzyko. Zalecenia stopnia 1 można zastosować jednakowo u większości pacjentów. Powinny być interpretowane jako „polecane”.</p> <p><b>Słaby (stopień 2):</b> W przypadku, gdy wielkość korzyści lub nie jest mniej pewna, zaleca się słabsze zalecenie stopnia 2. Zalecenia stopnia 2 wymagają rozsądnego zastosowania u poszczególnych pacjentów. Powinny być interpretowane jako „sugerowane”.</p> <p><b>Jakość dowodów:</b></p> <p><b>(A) Wysoka.</b> Dalsze badania raczej nie zmienią oszacowań efektu. Aktualne dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych bez istotnych ograniczeń.</p> <p><b>(B) Umiarkowana.</b> Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na oszacowanie efektu i mogą zmienić to oszacowanie. Aktualne dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych z ważnymi ograniczeniami (np. niespójne wyniki, nieprecyzyjne szerokie przedziały ufności lub wady metodologiczne, np. Brak zaślepienia, duże straty do obserwacji, nieprzestrzeganie zamiaru leczenia) lub bardzo mocne dowody z badań obserwacyjnych lub szereg przypadków (np. duże lub bardzo duże i spójne oszacowania wielkości efektu leczenia lub wykazanie gradientu dawka-odpowiedź).</p> <p><b>(C) Niska.</b> Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na oszacowanie efektu i prawdopodobnie zmienią interpretację. Aktualne dowody z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub po prostu opinii.</p>	
<p><b>NCI 2019</b></p>	<p><b>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania benralizumabu w zespole hipereozynofilowym</b></p> <p><b><u>Przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL)</u></b></p> <p>Optymalne leczenie CEL pozostaje niepewne, częściowo ze względu na rzadkie występowanie tego przewlekłego nowotworu mieloproliferacyjnego i zmienny przebieg kliniczny, który może obejmować przypadki od dziesięcioleci stabilnej choroby do przypadków z szybkim postępem do ostrej białaczki. Opisy przypadków sugerują, że opcje leczenia obejmują przeszczep szpiku kostnego i interferon alfa.</p> <p>Leczenie HES obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kortykosteroidy</li> <li>• Środki chemioterapeutyczne, takie jak hydroksymocznik, cyklofosfamid i winkrystyna.</li> <li>• Interferon alfa.</li> </ul> <p>Opisy przypadków sugerują reakcje objawowe na mesylan imatynibu u pacjentów z HES, którzy nie zareagowali na konwencjonalne opcje. Mesylan imatynibu działa jako inhibitor nowej fuzji kinazy tyrozynowej, fuzji alfa FIP1L1-PDGFR alfa kinaza tyrozynowa, która powstaje w wyn ku śródmiąższowej delecji chromosomalnej. HES z translokacją FIP1L1-PDGFR alfa kinaza tyrozynowa odpowiada na niską dawkę mesylanu imatynibu</p>

MDS /MPN – nowotwór mielodysplastyczny / mieloproliferacyjny, HSCT – przeszczepienie szpiku, HES – zespół hipereozynofilowy, CEL-NOS – Przewlekła białaczka eozynofilowa - nie określona inaczej, IFN- $\alpha$  - interferon alpha, CML – przewlekła białaczka szpikowa, AML – ostra białaczka szpikowa, TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej

Ekspert kliniczny (KK w dziedzinie immunologii), ankietowany przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wymienił: „*U chorych z objawami uszkodzenia narządów, bez rearanżacji PDGFRA i PDGFRB lekiem pierwszego rzutu są sterydy. W przypadku wtórnej eozynofilii ważne jest leczenie schorzenia pierwotnego, które jest powodem HES. W razie oporności na leczenie stosuje się: hydroksymocznik, interferon-alpha i imatinib, a ostatnie dane wskazują na skuteczność terapii z użyciem przeciwciał monoklonalnych przeciwko IL-5 (także benralizumab). Ten ostatni lek nie jest obecnie finansowany w Polsce we wskazaniu HES. W przypadku rozrostów klonalnych z obecnością wyżej wspomnianych rearanżacji w leczeniu stosuje się imatinib*”. Ekspert zaznaczył jednocześnie, że leczenie HES zależy od wielu czynników: objawów klinicznych, wyników badań laboratoryjnych oraz analizy genetycznej.

Dr n med. Witold Prezjner wskazuje, że „*W przypadkach opornych na zastosowanie glikokortykosteroidów następującą terapię można rozważyć: Hydroxycarbamid 0,5-2,0 g dziennie doustnie lub / Interferon alfa 1-4 mln j 3x w tygodniu lub / Vincristin 2 mg co 2 tygodnie lub / Etopozyd 50 mg doustnie. W przypadku opornych w leczeniu eksperymentalnym można zastosować alemtuzumab – przeciwciało monoklonalne anty CD52 20-30 mg/ tydzień*”.

Zespół hipereozynofilowy jest rzadko występującą jednostką chorobową, składającą się dodatkowo z kilku różnych podtypów. Wybór odpowiedniej terapii zależy m.in. od typu HES. Odnalezione doniesienia literaturowe wskazują, iż terapią pierwszego rzutu są kortykosteroidy. W przypadku niepowodzenia terapii GKS wskazuje się na stosowanie hydroksymocznika (WHO) oraz cyklofosfamidu i winkrystyny (NCI). Na podstawie ograniczonej opublikowanej literatury IFN- $\alpha$  wykazał odpowiedzi hematologiczne i cofnięcie uszkodzenia narządu u pacjentów z HES i CEL. Zastosowanie leczenia przeciwciałem monoklonalnym (anty-IL-5 / anty-IL5 i przeciwciał anty-CD52) do leczenia HES jest nadal badane. W wariantie idiopatycznym wskazuje się również stosowanie imatynibu (opisy przypadków). Pomimo sukcesu w wybranych przypadkach rola przeszczepienia szpiku w HES nie jest dobrze ustalona.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnaleziona wytyczna kliniczna oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Dodatkowo informacja o wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych oraz brak szczegółowej informacji dotyczącej podtypu HES w opisie pacjenta<sup>5</sup> wskazują że alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

<sup>5</sup> Opisany we wniosku sposób dotychczasowego leczenia wskazuje na podtyp HES bez rearanżacji genu FIP1L1-PDGFR $\alpha$



## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Fasenra, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego we wskazaniu: Ciężka Astma Alergiczna IGE zależna (ICD-10 J45.0) oraz Ciężka Astma Eozynofilowa (ICD-10 J82).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

**Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Fasenra**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcznej terapii [PLN]
Wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████ ██████████
Wg obwieszczenia MZ 18.02.2020	10 319,40 <sup>B</sup>	<b>30 958,20 (brutto)<sup>B</sup></b>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii benralizumabu przy zakładanym dawkowaniu według zlecenia wynosi: ██████████. Przy uwzględnieniu ceny z obwieszczenia MZ koszt ten wyniesie 30 958,20 zł brutto, w związku z czym koszt wnioskowanej terapii ██████████

### Koszt terapii alternatywnych

Analiza danych pochodzących z przeglądu systematycznego dotyczącego leczenia HES, wykazała iż brak jest aktywnych terapii alternatywnych dla stosowania produktu benralizumab we wskazaniu określonym w zleceniu MZ.

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt terapii według informacji zawartych w zleceniu MZ obejmuje podanie 3 ampułkostrzykawkę leku Fasenna. W ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia dla wariantu ceny leku Fasenna oszacowanej na podstawie aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 roku oraz średniej ceny wskazanej w zleceniu.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 5–10 pacjentów rocznie (dr n. med. Witold Prejzner).

**Tabela 10. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt 3 miesięcznej brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na 5 oraz 10 pacjentów	
	5 pacjentów	10 pacjentów
Wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████
Wg obwieszczenia MZ 18.02.2020	154 791,00	309 582,00

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5 lub 10 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie odpowiednio: dla 5 pacjentów – ██████████ według wniosku dołączonego do zlecenia MZ, ok 155 tys. zł według najnowszego obwieszczenia; w przypadku 10 pacjentów – ██████████ zgodnie z załączonym wnioskiem i 309 tys. zł zgodnie z obwieszczeniem.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Kuang 2018 Journal of allergy and clinical immunology, 2018, Conference: 2018 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, AAAAI and World Allergy Organization, WAO Joint Congress. United States. 141(2 Supplement 1), AB196 | added to CENTRAL: 30 November 2018 | 2018 Issue 11; Correspondence Details: F.L. Kuang, NIH/NIAID, Bethesda, MD, United States; <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01656646/full>
- Kuang 2019 Kuang FL et al. Benralizumab for PDGFRA-Negative Hypereosinophilic Syndrome, N Engl J Med. 2019 April 04; 380(14): 1336–1346

### Rekomendacje kliniczne

- WHO 2019 Shomali W., Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2019;94:1149–1166; <https://doi.org/10.1002/ajh.25617>
- BSH 2017 Butt N.,M., et al. Guideline for the investigation and management of eosinophili. British Journal of Haematology, 2017, 176, 553–572, <https://doi.org/10.1111/bjh.14488>
- NCI 2019 National Cancer Institute. Chronic Myeloproliferative Neoplasms Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. January 21, 2020, <https://www.cancer.gov/types/myeloproliferative/hp/chronic-treatment-pdq>

### Pozostałe publikacje

- ChPL Lek Fasenra Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasenra (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 07.08.2019 r.), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenra>
- RPA 93/2018 Rekomendacja nr 93/2018 z dnia 12 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce, 30 mg, 1 amp.-strzyk., 1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45) [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/144/REK/RP\\_93\\_2018\\_Fasenra.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/144/REK/RP_93_2018_Fasenra.pdf)
- WHO 2008 ICD-10 Version:2008. <https://icd.who.int/browse10/2008/en#/D72.0>
- WHO 2010 ICD-10 Version:2010 <https://icd.who.int/browse10/2010/en#/D47.5>
- Roufosse 2015 Dr. Roufosse F. Hypereosinophilic syndrome, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=17805](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=17805)
- Szczeklik 2018 Hellmann A, Prejzner W. Zespoły hipereozynofilowe. 2018
- AAAA 2020 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Hypereosinophilic Syndrome (HES). <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/related-conditions/hypereosinophilic-syndrome>
- EMA 2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Fasenra International non-proprietary name: benralizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004433/000. EMA/780390/2017, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fasenra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fasenra-epar-public-assessment-report_en.pdf)

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 18.02.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	Search (((("Hypereosinophilic Syndrome"[Mesh]) OR ((Hypereosinophilic Syndrome) OR HES)) OR chronic eosinophilic leukemia) OR CEL)) AND (((("benralizumab" [Supplementary Concept]) OR ((benralizumab) OR fasenra)) OR (((MEDI 563) OR MEDI-563) OR BIW-8405))	22
#11	Search ((("benralizumab" [Supplementary Concept]) OR ((benralizumab) OR fasenra)) OR (((MEDI 563) OR MEDI-563) OR BIW-8405)	228
#10	Search (((("Hypereosinophilic Syndrome"[Mesh]) OR ((Hypereosinophilic Syndrome) OR HES)) OR chronic eosinophilic leukemia) OR CEL	15359
#9	Search CEL	3136
#8	Search chronic eosinophilic leukemia	0
#7	Search ((MEDI 563) OR MEDI-563) OR BIW-8405	228
#6	Search (benralizumab) OR fasenra	224

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 19.02.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Hypereosinophilic Syndrome.af.	3792
2	chronic eosinophilic leukemia.af.	1
3	benralizumab.af.	834
4	fasenra.af.	29
5	(CEL or HES).af.	23267
6	(MEDI 563 or MEDI-563 or BIW-8405).af.	75
7	3 or 4 or 6	854
8	1 or 2 or 5	26062
9	7 and 8	62

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 19.02.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	benralizumab	166
#2	fasenra	2
#3	MEDI-563	31
#4	MEDI 563	317
#5	BIW-8405	1
#6	BIW 8405	1
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	459
#8	Hypereosinophilic Syndrome	57
#9	MeSH descriptor: [Hypereosinophilic Syndrome] explode all trees	82
#10	chronic eosinophilic leukemia	0
#11	CEL	321
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	437
#13	#7 AND #12	17