

Analiza Problemu Decyzyjnego

Fasenra[®] (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości
z zapaleniem naczyń (EGPA)

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 31 lipca 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	17
1 Cel opracowania.....	18
2 Opis problemu zdrowotnego.....	18
2.1 Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ICD-10: M30.1)	18
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	19
2.3 Obraz kliniczny.....	20
2.4 Rozpoznanie	21
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	24
2.6 Epidemiologia	26
2.7 Wpływ choroby na jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne	34
2.8 Leczenie EGPA	38
2.8.1 Wytyczne kliniczne	40
2.8.2 Finansowanie leczenia.....	53
2.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>).....	54
3 Opis ocenianej interwencji – Fasentra® (benralizumab)	57
3.1 Charakterystyka produktu leczniczego	58
3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	62
4 Wybór populacji docelowej.....	63
5 Liczebność populacji docelowej	65
6 Rekomendacje agencji HTA	67
6.1 Rekomendacje AOTMiT	67
6.2 Rekomendacje zagraniczne	67
7 Dobór komparatorów.....	69
8 Dobór punktów końcowych	71
9 Zakres analiz.....	74
9.1 Analiza kliniczna.....	74
9.2 Analiza ekonomiczna	76
9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	77
10 Załączniki.....	79

10.1	Skale i kwestionariusze	79
10.1.1	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)</i>	79
10.1.2	<i>Vasculitis Damage Index (VDI)</i>	79
10.1.3	<i>Asthma Control Questionnaire (ACQ-6)</i>	79
10.1.4	<i>Asthma Control Test (ACT)</i>	80
10.1.5	<i>Sinonasal Symptom Questionnaire (SSQ)</i>	81
10.1.6	<i>Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22)</i>	81
10.2	Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	82
10.3	Opis komparatora – Nucala (mepolizumab)	83
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	89
10.4	Status refundacyjny leków wskazanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w leczeniu EGPA.....	91
10.5	Wnioskowany program lekowy	115
10.6	Wkład autorów w opracowanie raportu	120
	Spis Tabel	121
	Spis Schematów	123
	Piśmiennictwo	124

Wykaz skrótów

AAV	Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) (z ang. <i>ANCA-Associated Vasculitides</i>)
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
anty-IL-5	Przeciwciała przeciwko interleukinie 5 (z ang. <i>Anti-IL-5 Antibodies</i>)
anty-IL-5RA	Przeciwciała przeciwko receptorowi interleukiny 5 (z ang. <i>Anti-IL-5 Receptor Antibodies</i>)
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADCC	Cytotoksyczność zależna od przeciwciał (z ang. <i>Antibody Dependent Cell Cytotoxicity</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ANCA	Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (z ang. <i>Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	Roczna częstość nawrotów (z ang. <i>Annualized Relapse Rate</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
AZA	Azatiopryna
BAL	Płuczyny pęcherzykowo-oskrzelikowe (z ang. <i>Bronchoalveolar Lavage</i>)
BEN	Benralizumab
BVAS	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	Białko C-reaktywne
CRS	Przewlekłe zapalenie zatok (z ang. <i>Chronic Rhinosinusitis</i>)
CYC	Cyklofosfamid
eGFR	Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EGPA	Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (z ang. <i>Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENT	Uszy – nos – gardło (z ang. <i>Ear – Nose – Throat</i>)

EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FFS	<i>Five-Factor Scores</i>
FVC	Natężona pojemność życiowa (z ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
FEV1	Natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (z ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GPA	Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (z ang. <i>Granulomatosis with Polyangiitis</i>)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HCRU	Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (z ang. <i>Health Care Resource Utilization</i>)
HES	Zespół hipereozynofilowy (z ang. <i>Hypereosinophilic Syndrome</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICUR	Wskaźnik inkrementalnej użyteczności kosztowej (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IL	Interleukina
IQWiG	<i>Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IVIG	Immunoglobuliny podawane dożylnie
p.o.	Podanie doustne
i.v.	Podanie dożylnie
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcome</i>
KZN	Kłębuszkowe Zapalenie Nerek
LEF	Leflunomid
MCID	Minimalna istotna klinicznie różnica (z ang. <i>Minimal Clinical Important Difference</i>)
MEP	Mepolizumab
MMF	Mykofenolan mofetylu
MPA	Mikroskopowe zapalenie naczyń (z ang. <i>Microscopic Polyangiitis</i>)
MPO	Przeciwciała przeciwko mieloperoksydazie
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

OB	Odczyn Biernackiego
OMA	Omalizumab
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PGIC	<i>Patient Global Impressions of Change</i>
PGIS	<i>Patient Global Impressions of Severity</i>
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	Długość życia skorygowaną o jego jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>)
RSS	Mechanizm dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Rentgenogram
RTX	Rytuksymab
SF-36	<i>Study 36-Item Short Form Version 2</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNOT-22	<i>Sino-Nasal Outcome Test-22 Questionnaire</i>
SSQ	<i>Sino-nasal Symptoms Questionnaire</i>
TK	Tomografia komputerowa
VDI	<i>Vasculitis Damage Index</i>
VF	<i>Vasculitis Foundation</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WPAI-GH	<i>Work Productivity and Activity Impairment General Health</i>
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Fasentra® (benralizumabu) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (z ang. *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*, EGPA) jest rzadką chorobą autoimmunologiczną. EGPA jest wysoce heterogenna, a pacjenci doświadczają szerokiego spektrum objawów klinicznych. W literaturze EGPA jest opisywane również pod nazwą zespół Churga-Strauss. Szacuje się, że zapadalność na EGPA ogółem wynosi około 0,5-6,8/mln rocznie, a chorobowość 10-14/mln rocznie. Z kolei, roczna zachorowalność w Europie waha się w zakresie 0,5-3,7/mln. Na portalu *ORPHANET* odnaleziono dane dotyczące ogólnej chorobowości EGPA, która wynosi 1,5/100 000. Chociaż EGPA pozostaje rzadką chorobą, jej częstość występowania jest ponad 10-krotnie wyższa u pacjentów z astmą.

EGPA jest klasyfikowane jako pierwotne zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) (z ang. *ANCA-*

associated vasculitides, AAV), ale wykazuje również cechy zespołu hipereozynofilowego (z ang. *hypereosinophilic syndrome*, HES), dlatego wydaje się, że w patogenezie EGPA istotną rolę odgrywają zarówno zapalenie naczyń związane z ANCA, jak i nacieki eozynofilowy, powodujące uszkodzenie narządów.

Objawy choroby pojawiają się zwykle w piątej lub szóstej dekadzie życia i są zróżnicowane. Najczęstszymi początkowymi objawami EGPA, występującymi odpowiednio w 89–100 % i 48–86 % przypadków są astma i objawy przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (CRS). Objawy ogólnoustrojowe, takie jak gorączka, utrata wagi i bóle stawów, występują u nawet 50 % pacjentów przy pierwszej prezentacji. Pacjenci z cięższą postacią choroby często prezentują zajęcie wielu układów, w tym zmiany płucne lub nacieki, wysypki skórne, neuropatie, choroby sercowo-naczyniowe i choroby nerek.

Różnorodność objawów klinicznych przyczynia się do trudności w diagnozowaniu EGPA, a wynikające z tego opóźnienie w leczeniu prowadzi do zwiększenia obciążenia chorobą. Rozpoznanie EGPA stawiane jest na podstawie typowego obrazu klinicznego i – jeśli jest dostępne – badania histologicznego zajętego narządu. Zaproponowano kilka zestawów kryteriów diagnostycznych i klasyfikacyjnych dla EGPA (wg Lanhama, ACR z 1990 r. i ACR/EULAR z 2022 r.), jednak mimo że występują między nimi różnice astma, obwodowa eozynofilia i objawy ogólnoustrojowe są wspólnymi cechami uwzględnionymi we wszystkich z nich.

W przebiegu naturalnym EGPA wyróżnia się trzy fazy: 1) fazę prodromalną – u osób w wieku 20–40 lat typowo występuje alergiczny nieżyt nosa, czasem z powstawaniem polipów oraz astmą (zwykle po 30. r.ż.); 2) fazę eozynofilii – objawy związane z naciekami w tkankach, np. w płucach lub przewodzie pokarmowym; 3) fazę zapalenia

naczyń – przeciętnie po 3 latach (ale nawet po 30) od pierwszych objawów. Pomimo klasycznego opisu kolejnych faz, współczesne rozumienie choroby sugeruje, że fazy te mogą się nakładać, nie muszą występować w kolejności lub mogą nie występować u każdego pacjenta, co przyczynia się do trudności w osiągnięciu terminowej diagnozy i leczenia. EGPA zazwyczaj przebiega w sposób nawrotowo-ustępujący, z okresowo wywoływaną leczeniem remisją, przy czym pacjenci w remisy mogą nadal odczuwać skutki istniejących uszkodzeń narządów oraz toksyczność wynikającą z leczenia. Nawroty są częste i przyczyniają się do dalszych nieodwracalnych uszkodzeń narządów, rozwoju chorób współistniejących oraz toksyczności związanej z leczeniem nawrotów. Ocenia się, że EGPA ma korzystniejsze rokowanie niż inne zespoły zapalenia naczyń, z pięcioletnimi wskaźnikami śmiertelności w zakresie od 12% do 45%. Przyczynami zgonu są najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Z uwagi na charakterystyczny przebieg EGPA w leczeniu tej jednostki wyróżnia się terapie umożliwiające indukcję remisji, jej podtrzymanie oraz leczenie nawrotów objawów EGPA.

Terapia indukcji remisji zależy od nasilenia choroby. Jeśli pacjent ma objawy zagrażające życiu lub narządom np. kłębuszkowe zapalenie nerek, krwawienie pęcherzykowe, zajęcie serca, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, niedokrwienie jelit, neuropatię obwodową lub przynajmniej jeden z czynników złego rokowania zdefiniowanych przez FFS, zaleca się

glikokortykosteroidy (GKS), połączenie wysokich dawek GKS i cyklofosfamidu (CYC) lub GKS z rytuksymabem (RTX). W postaci nieciężkiej stosuje się GKS p.o. w połączeniu z mepolizumabem (MEP). Możesz rozważyć także GKS w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), azatiopryną (AZA) albo mykofenolanem mofetylu (MMF) (ew. RTX albo w monoterapii).

W leczeniu podtrzymującym remisję (stosowanym przez okres co najmniej 1 roku, a u chorych z nawrotami dłużej, nawet przewlekłe) należy rozważyć stosowanie MTX, AZA, RTX, MMF albo MEP, który może być preferowany u chorych z nawrotami niezagrażającymi czynności narządów. Szacuje się, że remisję można osiągnąć u ponad 90% pacjentów, chociaż nawroty są częste. Około 37% chorych (36,6% [zakres: 12,9-73,9%]) doświadcza nawrotu objawów choroby, zwłaszcza podczas zmniejszania dawek GKS. Warto przy tym zauważyć, że odnotowywany w badaniach czas do nawrotu jest relatywnie krótki, średnio 7-26 miesięcy, mediana 9-30 miesięcy.

W leczeniu ciężkiego nawrotu należy rozważyć zastosowanie RTX, a u chorych z nieciężkim nawrotem (astma lub zapalenie nosa i zatok przynosowych) podczas stosowania MTX, AZA lub MMF lub GKS w monoterapii należy rozważyć dodanie MEP. Kiedy te terapie nie są wystarczająco skuteczne można rozważyć plazmaferezę lub immunoglobulinę dożylną.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że obecnie za standard postępowania w leczeniu nawracająco-ustępującej lub odpornej na leczenie EGPA uważa się leczenie biologiczne z zastosowaniem MEP, dodanego do aktualnego schematu postępowania. Możliwe jest również wyłączenie/zwiększenie dawek GKS (i/lub rozpoczęcie/zwiększenie dawek leczenia immunosupresyjnego), jednak obecnie uważa się, że ich stosowanie, *de facto* poza zakresem ich

wskazania rejestracyjnego, przyczynia się do zwiększania obciążenia chorobą i występowania licznych zdarzeń niepożądanych i powikłań odległych, a w konsekwencji jest przyczyną pogorszenia rokowania tej grupy chorych i zwiększonej śmiertelności pacjentów.

Obecnie w warunkach polskich pacjenci z aktywną postacią EGPA wymagający leczenia biologicznego z powodu choroby nawracająco-ustępującej lub odpornej na leczenie mają dostęp do leczenia mepolizumabem w ramach Rationowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL).

. Oba leki biologiczne – mepolizumab i benralizumab są zarejestrowane i będą stosowane w tej samej populacji chorych na nawracająco-ustępującą lub odporną na leczenie EGPA (*ChPL Nucala 2024*). Z tego powodu mepolizumab można uznać za refundowany komparator dla benralizumabu. Dodatkowo w związku z trwającym procesem refundacyjnym dla mepolizumabu w leczeniu chorych na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (poszerzenie programu lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy [ICD-10: J45, J82]”)¹ należy przypuszczać, że w chwili rozpoczęcia procesu oceny dla leku Fasentra® w docelowej populacji chorych na EGPA rozpoczęta już będzie pełna refundacja mepolizumabu (nie tylko w ramach wniosków RDTL). Wobec powyższego tym bardziej należy uznać za zasadne uwzględnienie mepolizumabu

jako komparatora dla benralizumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Oceniana interwencja

Benralizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem IL-5 i bezpośrednio oraz szybko depletuje eozynofile we krwi. W badaniu rejestracyjnym *MANDARA* ponad połowa pacjentów, którzy otrzymali benralizumab, osiągnęła remisję, definiowaną jako brak aktywności choroby i dawka doustnych GKS ≤ 4 mg/dzień. U chorych osiągnięto również redukcję dawki doustnych GKS (zarówno dawki całkowitej, jak i $\geq 50\%$ redukcję od stanu wyjściowego). Odnotowano również ogólną poprawę HRQoL, kontroli astmy i objawów polipów nosa. Benralizumab był dobrze tolerowany u pacjentów z EGPA i wykazał profil bezpieczeństwa zgodny z znanym profilem bezpieczeństwa benralizumabu obserwowanym w poprzednich badaniach nad astmą.

Dobór populacji docelowej

Historycznie EGPA była niemal zawsze śmiertelna i dopiero wprowadzenie kortykosteroidów zredukowało wysoki wskaźnik zgonów, jednak śmiertelność jest nadal wyższa niż w populacji ogólnej. Przez wiele lat to właśnie systemowe kortykosteroidy były podstawą standardu opieki nad chorymi na EGPA. Dodatkowo, pomimo, że u części pacjentów remisję można osiągnąć za pomocą samych GKS p.o., dla EGPA charakterystyczne są częste nawroty choroby lub nawet oporność na leczenie, co wymaga dania do schematu leczenia kolejnych leków i intensyfikacji terapii immunosupresyjnej.

¹ <https://www.rynekzdrowia.pl/choroby-rzadkie/Rzadkie-choroby-eozynofilowe-Wiceminister-Milkowski-o-refundacji-nowych-lekow,257689,1024.html>;

<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8383-33-2024-zlc>

Warto przy tym zauważyć, że leki te są stosowane w leczeniu chorych na EGPA poza zakresem wskazań rejestracyjnych, jako element postępowania objawowego a ich zastosowanie związane jest z występowaniem licznych zdarzeń niepożądanych i powikłań odległych. Tak rozumiana toksyczność związana z leczeniem jest znaczącym obciążeniem dla pacjentów z EGPA. Przewlekłe stosowanie doustnych GKS wiąże się z ryzykiem infekcji oportunistycznych, takich jak zapalenie płuc oraz rozwojem chorób współistniejących, takich jak cukrzyca, osteoporoza, choroby sercowo-naczyniowe, choroby nerek, otyłość i zaburzeń psychicznych, takich jak lęk i depresja. Również inne immunosupresanty wiążą się z poważnym ryzykiem infekcji, zwłaszcza zapalenia płuc, a stosowanie cyklofosfamidu zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów, niewydolności szpiku kostnego i toksyczności gonadalnej. Współczesne dane wskazują, że powikłania związane z leczeniem, głównie infekcje, są wiodącą przyczyną wczesnej śmiertelności (w ciągu 1 roku od diagnozy) u pacjentów z AAV.

Charakterystyczne dla chorych na EGPA jest więc wysokie obciążenie chorobą i złe rokowania, wynikające zarówno z powikłań związanych z chorobą, jak i toksyczności związanej z leczeniem immunosupresyjnego. Szerokie spektrum objawów i ich duże nasilenie powoduje, że chorzy na EGPA charakteryzują się istotnie obniżoną jakością życia, a podejmowanie przez nich codziennych aktywności i pracy zawodowej jest znacznie utrudnione lub wręcz niemożliwe. Zachorowanie na EGPA wiąże się więc nie tylko z wysokimi kosztami ekonomicznymi związanymi z leczeniem i opieką nad chorymi, ale również z wysokimi kosztami społecznymi.

Celem „nowoczesnego” leczenia przyczynowego pacjentów z EGPA jest kontrola aktywnego zapalenia i supresja odpowiedzi

immunologicznej w celu wywołania długotrwałej remisji i zapobiegania nawrotom choroby, z jednoczesną minimalizacją stosowanej dawki GKS i toksyczności leków. Potwierdzoną w wiarygodnych badaniach klinicznych skuteczności kliniczną u chorych na EGPA mają dwa leki biologiczne – mepolizumab oraz benralizumab.

Udostępnienie chorym na EGPA benralizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczenia tej grupy chorych, zgodną z obecnym stanem wiedzy.

Wnioskowana populacja docelowa dla leku Fasentra obejmuje chorych spełniających następujące kryteria:

- 1) wiek 18 lat i więcej;
- 2) rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, w tym kryteriami klasyfikacyjnymi wg ACR/EULAR;
- 3) aktywna postać EGPA (BVAS > 0) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR:
 - a) *postać nawracająco-ustępująca* definiowana jako co najmniej jeden nawrót choroby (BVAS > 0), pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, w tym glikokortykosteroidów w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatiopryny lub metotreksatu lub mykofenolanu mofetylu,
 - lub
 - b) *postać oporna na leczenie* definiowana jako:
 - i) brak uzyskania co najmniej remisji choroby (BVAS = 0 przy jednoczesnie przyjmowanej dawce glikokortykosteroidów < 7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon) pomimo

stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, w tym glikokortykosteroidów w rekomendowanych dawkach w postaci doustnej lub dożylniej oraz co najmniej jednego leku cytotoksycznego lub immunosupresyjnego lub biologicznego, jak cyklofosfamid lub azatiopryna lub metotrexat lub mykofenolan mofetylu lub rytuksymab,

lub

- ii) nawrót choroby (BVAS > 0) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, w tym glikokortykosteroidy w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatioprynę lub metotrexat lub mykofenolan mofetylu, w przypadku zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów do $< 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon;
- 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego;
- 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;
- 7) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - Wiek 18 lat i więcej;
 - Rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, w tym kryteriami klasyfikacyjnymi wg ACR/EULAR;

- Aktywna postać EGPA (BVAS > 0) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR:
 - *postać nawracająco-ustępująca* definiowana jako co najmniej jeden nawrót choroby (BVAS > 0), pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, w tym glikokortykosteroidów w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatiopryny lub metotreksatu lub mykofenolanu mofetylu,
 - lub
 - postać oporna na leczenie definiowana jako:
 - brak uzyskania co najmniej remisji choroby (BVAS = 0 przy jednocześnie przyjmowanej dawce glikokortykosteroidów $< 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, w tym glikokortykosteroidów w rekomendowanych dawkach w postaci doustnej lub dożylniej oraz co najmniej jednego leku cytotoksycznego lub immunosupresyjnego lub biologicznego, jak
- cyklofosfamid lub azatiopryna lub metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub rytuksymab,
- lub
- nawrót choroby (BVAS > 0) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, w tym glikokortykosteroidy w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatioprynę lub metotreksat lub mykofenolan mofetylu, w przypadku zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów do $< 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – benralizumab (BEN) stosowany zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (w przypadku badań obserwacyjnych prowadzonych często przed rejestracją benralizumabu w EGPA dopuszczano dawkowanie zarejestrowane w leczeniu astmy ciężkiej);
 - **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – mepolizumab (MEP);
 - **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - Skuteczność kliniczna:
 - Remisja EGPA (częstość uzyskania remisji wg predefiniowanych kryteriów, czas trwania remisji)
 - Dawkowanie doustnych GKS
 - Aktywność choroby (ocena wg skali BVAS)

- Złożone punkty końcowe obejmujące kryteria remisji i dawki doustnych GKS
- Nawrót EGPA (czas do nawrotu choroby, czas do poważnego nawrotu choroby, ARR)
- Ocena uszkodzeń narządów (VDI) i nasilenia objawów (kontrola objawów astmy [ACQ-6, ACT]; objawów zatokowo-nosowych [SNOT-22, SSQ]; PGIS)
- Czynność płuc
- Eozynofilia
- Jakość życia/PROs, absenteizm, prezenteizm
- Bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):** Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Fasentra® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Fasentra® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych

wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Fasentra® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Fasentra® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Fasentra® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na EGPA.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych

kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Fasentra®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia EGPA. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków

publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Fasentra® (benralizumabu) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ICD-10: M30.1)

Eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (z ang. *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*, EGPA) jest rzadką chorobą autoimmunologiczną. EGPA jest wysoce heterogenna, a pacjenci doświadczają szerokiego spektrum objawów klinicznych. Charakterystyczne dla EGPA jest martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym w różnych tkankach i narządach, często zajmujące drogi oddechowe, oraz martwicze zapalenie głównie małych i średnich naczyń, związane z astmą i eozynofilią. Często występują polipy nosa oraz ziarniniakowe lub niezziarniniakowe zapalenie poza naczyniami krwionośnymi, takie jak niezziarniniakowe eozynofilowe zapalenie płuc, mięśnia sercowego i przewodu pokarmowego (*Musiak 2023*).

W literaturze EGPA jest spotykane również pod nazwą zespół Churga-Strauss, jako iż zostało po raz pierwszy opisane w 1951 roku przez dwóch patologów (J. Churga i L. Straussa), na podstawie analizy autopsji 13 pacjentów z astmą, eozynofilią i specyficznymi zmianami narządowymi, takimi jak niewydolność serca (*Fijolek 2023a*).

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 został opatrzonej kodem M30.1 – guzkowe zapalenie naczyń z zajęciem płuc [zespół Churga-Strauss] (*ICD-10 2019*), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 roku jest oznaczony kodem 4A44.A2 – eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (*ICD-11 2024*).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
M.30	Guzkowe zapalenie tętnic i choroby pokrewne
<u>M30.1</u>	<u>Guzkowe zapalenie naczyń z zajęciem płuc [zespół Churga-Strauss]</u> Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń
M30.2	Młodzieńcze zapalenie wielotętnicze
M30.3	Zespół śluzówkowo-skórno-węzłowy [choroba Kawasaki]
M30.4	Inne choroby związane z guzkowym zapaleniem naczyń
M30.8	Inne choroby związane z guzkowym zapaleniem tętnic

2.2 Etiologia i patofizjologia

EGPA jest klasyfikowane jako pierwotne zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) (z ang. *ANCA-associated vasculitides*, AAV), ale wykazuje również cechy zespołu hipereozynofilowego (z ang. *hypereosinophilic syndrome*, HES), dlatego wydaje się, że w patogenezie EGPA istotną rolę odgrywają zarówno zapalenie naczyń związane z ANCA, jak i nacieki eozynofilowe, powodujące uszkodzenie narządów (Fijolek 2023a).

Eozynofile mają kluczowe znaczenie dla patofizjologii wszystkich faz EGPA. W popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelikowych (z ang. *bronchoalveolar lavage*, BAL) u pacjentów z aktywną EGPA obserwuje się podwyższony poziom IL-5, profil zapalny typu 2, związany z aktywnością komórek TH2 i komórek T-regulatorowych, z zwiększoną ekspresją IL-5, IL-4 i receptora chemokinowego 4 (znanego również jako CCR4) i chemokiny CC-motywu ligand (CCL) 26/eotaksyny-3. Bezpośredni udział eozynofili w patogenezie EGPA jest dodatkowo wspierany przez badanie asocjacyjne całego genomu, które wykazało, że 7 z 8 wariantów/polimorfizmów genetycznych najsilniej związanych z EGPA było powiązanych z liczbą eozynofili w populacji ogólnej (Wechsler 2023).

Odpowiedź immunologiczna w EGPA wykracza poza eozynofile, typ 2 i komponenty immunoregulacyjne. Badania limfocytów krwi obwodowej i cytokin u pacjentów z EGPA sugerują udział podzbiorów efektorowych komórek T TH17, TH1 i TH0. Około 30% do 40% pacjentów z EGPA ma pozytywny wynik na ANCA, co jest wyraźnym wskaźnikiem aktywności limfocytów B i zaangażowania układu immunologicznego. U chorych na EGPA najczęściej wykrywane są przeciwciała przeciwko mieloperoksydazie (MPO-ANCA) (30% do 35% pacjentów), chociaż wykryto także przeciwciała przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA) (1% do 2% pacjentów) (Wechsler 2023).

Udział komórek B jest dodatkowo wspierany przez rozległe nacieki plazmocytozów IgG4 w próbkach biopsji płuc pacjentów z EGPA. Zależności występujące pomiędzy limfocytami B, limfocytami T i eozynofilami stojące u podstawy patogenezy EGPA pozostają nieznane (Wechsler 2023).

W badaniach asocjacyjnych całego genomu zidentyfikowano warianty w genach kodujących limfopoetynę zrębu grasicy, BCL2L11 i CDK6 jako czynniki ryzyka dla EGPA, niezależnie od statusu ANCA, a także polimorfizmy HLA klasy II, typowe dla zaburzeń autoimmunologicznych. Wśród pacjentów MPO-ANCA-dodatnich najsilniejsze powiązanie wykazano z HLA-DQ, podczas gdy EGPA ANCA-ujemna miała podobny profil ryzyka genetycznego do astmy, w tym powiązania z loci IL-5/IRF1, limfopoetyną zrębu grasicy i genami GPA33. Te odkrycia mogą częściowo wyjaśniać rozwój specyficznych manifestacji narządowych u pacjentów z EGPA (Wechsler 2023).

Ryzyko zachorowania na EGPA powiązane jest również z ekspozycją na czynniki środowiskowe, takie jak krzemionka i rozpuszczalniki organiczne, przy czym możliwe są różnice w czynnikach ryzyka dla choroby ANCA-dodatniej i -ujemnej (Wechsler 2023).

2.3 Obraz kliniczny

Objawy choroby pojawiają się zwykle w piątej lub szóstej dekadzie życia (Cler 2024) i są zróżnicowane (Cler 2024, Musiał 2023), jednak niemal wszyscy pacjenci z EGPA mają astmę w momencie diagnozy.

Tabela 2. Objawy i zmiany narządowe stwierdzane w przebiegu EGPA (Musiał 2023).

Objawy EGPA	Charakterystyka
objawy ogólne	gorączka, osłabienie, utrata tknienia, chudnięcie
zmiany w układzie oddechowym	astma (u >95%; zwykle ciężka), alergiczny nieżyt nosa, często polipy nosa, ostre lub przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, wysięk opłucnowy, rzadko krwiotłucie wskutek krwawienia do pęcherzyków płucnych
zmiany w układzie nerwowym	mononeuropatia wieloogniskowa (u ~70%), polineuropatia symetryczna (u ~60%), objawy ze strony OUN (rzadko)
zmiany w nerkach	kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN)
zmiany w układzie krążenia	eozynofilowe zapalenie wsierdza i/lub mięśnia sercowego, naczyń wieńcowych (może wystąpić zawał serca) i osierdza, objawy niewydolności serca, nadciśnienie tętnicze związane z zajęciem nerek
zmiany skórne	plamica uniesiona, rzadziej guzki podskórne, pokrzywka, siność siatkowata, grudki ulegające owrzodzeniu
zmiany w przewodzie pokarmowym	eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit, niedokrwienie, martwica i perforacja jelit wskutek zapalenia naczyń, objawiają się nawracającym bólem brzucha, często silnym, biegunką, krwawieniem z przewodu pokarmowego
inne (rzadko)	uropatia zaporowa (w wyniku zwężenia moczowodu lub obecności ziarniaków w gruczole krokowym), ból i osłabienie mięśni, ból stawów (zwykle bez wysięku), zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej

Astma i objawy przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (CRS) są najczęstszymi początkowymi objawami EGPA, występującymi odpowiednio w 89–100 % i 48–86 % przypadków. Wielu pacjentów zgłasza historię astmy trwającą dłużej niż 10 lat przed postawieniem diagnozy EGPA. W klinikach otolaryngologicznych u chorych na EGPA często spotyka się CRS, tworzenie się strupów w nosie, polipy nosa, wyciek z nosa, utratę słuchu, zapalenie ucha środkowego z wysiękiem lub bez, zawroty głowy i szумы uszne. Objawy ze strony nosa i zatok są często wczesnym objawem EGPA, podczas gdy objawy otologiczne są częściej obserwowane w późniejszym przebiegu choroby (Cler 2024).

Objawy ogólnoustrojowe, takie jak gorączka, utrata wagi i bóle stawów, występują u nawet 50 % pacjentów przy pierwszej prezentacji. Pacjenci z cięższą postacią choroby często prezentują zajęcie wielu układów, w tym zmiany płucne lub nacieki, wysypki skórne, neuropatie, choroby sercowo-naczyniowe i choroby nerek (Cler 2024).

Badania serologiczne ANCA, zazwyczaj P-ANCA lub przeciwciała przeciwko MPO, są dodatnie u około 40% przypadków. Istnieje kilka klinicznych różnic między pacjentami ANCA dodatnimi a ANCA ujemnymi. Pacjenci ANCA dodatni mają wyższe wskaźniki objawów otolaryngologicznych i chorób nerek, podczas gdy pacjenci ANCA ujemni częściej mają choroby sercowo-naczyniowe (Cler 2024, Watanabe 2023). Dalsza ocena laboratoryjna pacjentów z EGPA zazwyczaj wykazuje obwodową eozynofilię >10 % i podwyższone markery zapalne, takie jak OB i CRP. Podwyższone stężenie kreatyniny i białkomocz są widoczne u wielu pacjentów z chorobą nerek przy prezentacji, a badania czynności płuc wykazują wzorzec obturacyjny z powodu współistniejącej astmy. Obrazowanie klatki piersiowej często pokazuje guzki płucne lub nacieki oraz zwężenie dróg oddechowych; jednak zmiany jamiste są stosunkowo rzadkie i bardziej sugerują inne patologie, takie jak GPA. Obrazowanie zatok przynosowych często jest niespecyficzne i pokazuje oznaki CRS, takie jak pogrubienie błony śluzowej i zacienienie zatok (Cler 2024).

2.4 Rozpoznanie

Różnorodność objawów klinicznych przyczynia się do trudności w diagnozowaniu EGPA, a wynikające z tego opóźnienie w leczeniu prowadzi do zwiększenia obciążenia chorobą. Rozpoznanie EGPA stawiane jest na podstawie typowego obrazu klinicznego i – jeśli jest dostępne – badania histologicznego zajętego narządu (Musiał 2023).

W badaniu otolaryngologicznym stwierdza się obraz typowy dla EGPA: strupy w nosie, przerost lub obrzęk małżowin nosowych, wyciek z nosa, polipy nosa, ubytki przegrody nosowej oraz wysięk w uchu środkowym (Cler 2024, Musiał 2023).

Klasyczne cechy histopatologiczne EGPA obejmują martwicze zapalenie małych naczyń z martwicą włóknową, nacieki eozynofilowe oraz pozanaczyniowe martwicze ziarniniaki. Ziarniniaki w EGPA często zawierają nacieki eozynofilowe. Istotny jest fakt, że każda z tych cech może być nieobecna w 30–60 % przypadków, a podejrzenie diagnozy EGPA powinno być rozważane na podstawie całokształtu obrazu klinicznego. Co więcej, biopsje błony śluzowej zatok mogą mieć niską wartość diagnostyczną, ponieważ tylko 35% przypadków wykazuje jakiegokolwiek cechy sugerujące EGPA. Cytologia nosa może wykazać eozynofile w nawet 60% przypadków (Cler 2024).

Dalsza diagnostyka podejrzanego EGPA powinna obejmować morfologię krwi z rozmazem w celu oceny eozynofilii, badania serologiczne C-ANCA/anty-PR3 i P-ANCA/anty-MPO, OB i CRP, badanie moczu, biopsję tkanek, rentgen klatki piersiowej lub tomografię komputerową bez kontrastu, oraz ewentualnie tomografię komputerową zatok przynosowych bez kontrastu. Tomografia komputerowa zatok nie jest wymagana, a jej wyniki są zazwyczaj niespecyficzne, ale może być zlecona w celu wykluczenia innych patologii lub do planowania przedoperacyjnego. Należy zlecić badania czynności płuc w celu oceny nasilenia astmy. Zaleca się skierowanie do reumatologa w celu koordynacji leczenia, a także do innych specjalistów, w tym pulmonologa, nefrologa i kardiologa, w zależności od zajętych układów narządowych (Cler 2024). Badania pomocnicze przydatne w diagnostyce EGPA omówiono w tabeli poniżej:

Tabela 3. Badania pomocnicze przydatne w diagnostyce EGPA (Cler 2024, Musiał 2023).

Badanie pomocnicze	
Badania laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> eozynofilia krwi obwodowej (często >1500/μl), wzrost OB i CRP, niedokrwistość normocytowa, cechy zajęcia nerek (krwinkomocz, białkomocz, niekiedy nerczycowy), badania serologiczne ANCA (zazwyczaj P-ANCA lub przeciwciała przeciwko MPO, których wyniki są dodatnie u około 40 % przypadków; jednak nie są one częścią najnowszych kryteriów diagnostycznych ACR z 2022 roku)
Badania obrazowe	<ul style="list-style-type: none"> w RTG i TK obraz przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, cechy krwawienia pęcherzykowego
Badania czynnościowe płuc	<ul style="list-style-type: none"> zmiany typowe dla astmy
Badanie histologiczne	<ul style="list-style-type: none"> odcinkowe martwicze zapalenie małych i średnich naczyń, martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym (może też występować nieziarniniakowe zapalenie z naciekiem eozynofilowym)

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić inne układowe zapalenia naczyń (nie występuje w nich eozynofilia krwi obwodowej); astma ciężka; eozynofilie płucne i inne przyczyny eozynofilii krwi obwodowej (zwłaszcza eozynofilia idiopatyczna, w której nie ma zapalenia naczyń) (Musiał 2023).

Zaproponowano kilka zestawów kryteriów diagnostycznych i klasyfikacyjnych dla EGPA, które zostały podsumowane poniżej. Mimo że istnieje kilka różnic między tymi schematami, astma, obwodowa eozynofilia i objawy ogólnoustrojowe są wspólnymi cechami uwzględnionymi we wszystkich z nich (Cler 2024).

Zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi wg Lanhama do rozpoznania EGPA konieczne jest spełnienie wszystkich następujących kryteriów: astmy, eozynofilii krwi obwodowej ($>1500/\mu\text{l}$) i objawów zapalenia naczyń w ≥ 2 narządach poza płucami (Musiał 2023).

Do postawienia rozpoznania EGPA wg kryteriów ACR z 1990 r. konieczne jest potwierdzenie spełnienia co najmniej 4 z 6 następujących kryteriów: astmy, eozynofilii $>10\%$, neuropatii, nacieków płucnych, nieprawidłowości zatok przynosowych lub pozanaczyniowej eozynofilii w biopsji (Cler 2024).

Kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR z 2022 r. zakładają, że do postawienia diagnozy EGPA wymagane jest uzyskanie ≥ 6 punktów z 7 kategorii. Zastosowanie kryteriów klasyfikacyjnych ACR/EULAR możliwe jest jedynie u chorych z rozpoznaniem zapaleniem małych lub średnich naczyń w celu zakwalifikowania chorego do EGPA. Przed kwalifikacją należy wykluczyć inne choroby mogące być przyczyną objawów (ACR/EULAR 2022, Musiał 2023). Kryteria te opisano w tabeli poniżej, natomiast Tabela 5 prezentuje porównanie kryteriów rozpoznania EGPA z innymi jednostkami chorobowymi: ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA).

Tabela 4. Kryteria rozpoznania EGPA wg ACR/EULAR z 2022 r. (ACR/EULAR 2022, Goncerz 2022, Musiał 2023).

Kryteria	Objawy	Punktacja
kliniczne	obturacyjna choroba dróg oddechowych	3
	polipy nosa	3
	mononeuropatia wieloogniskowa	1
laboratoryjne	liczba eozynofiliów we krwi $\geq 1000/\mu\text{l}$	5
	przeciwciała c-ANCA lub przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA)	-3
	krwinkomocz	-1
histologiczne	pozanaczyniowe zapalenie z dominacją eozynofiliów	2
kryterium klasyfikacji:		≥ 6 pkt (z 7 kategorii)
czułość/swoistość:		85%/99%

Tabela 5. Kryteria rozpoznania EGPA vs. GPA i MPA wg ACR/EULAR z 2022 r. (ACR/EULAR 2022, ACR/EULAR 2022a, ACR/EULAR 2022b, Goncerz 2022).

Kryteria	Objawy	GPA	MPA	EGPA
kliniczne	zajęcie nosa: krwisty wyciek, owrzodzenia, strupienie, uczucie zatkania, blokada, uszkodzenie lub perforacja przegrody nosa	3	-3	–
	obturacyjna choroba dróg oddechowych	–	–	3
	polipy nosa	–	–	3
	zajęcie chrząstek: zapalenie chrząstek małżowiny usznej lub nosa, chrypka lub stridor, zajęcie oskrzeli lub nosiadełkowaty	2	–	–
	utrata słuchu przewodzeniowa lub sensoneuronalna	1	–	–
	mononeuropatia wieloogniskowa	–	–	1
laboratoryjne	dodatni wynik oznaczenia przeciwciał p-ANCA lub MPO-ANCA	-1	6	–
	dodatni wynik oznaczenia przeciwciał c-ANCA lub PR3-ANCA	5	-1	-3
	liczba eozynofiliów we krwi $\geq 1000/\mu\text{l}$	-4	-4	5
	krwinkomocz	–	–	-1
obrazowe	włóknienie lub śródmiąższowa choroba płuc	–	3	–
	guzki, guzy lub jamy w płucach	2	–	–
	zapalenie, zaciemnienie lub płyn w jamie nosowej lub zatokach przynosowych albo zapalenie wyrostka sutkowatego	1	–	–
histologiczne	ubogoimmunologiczne kłębuszkowe zapalenie nerek	1	3	–
	ziarniniak, pozanaczyniowe zapalenie ziarniniakowe lub komórki olbrzymie	2	–	–
	pozanaczyniowe zapalenie z dominacją eozynofiliów	–	–	2
kryterium klasyfikacji:		≥ 5 pkt (z 10 kategorii)	≥ 5 pkt (z 6 kategorii)	≥ 6 pkt (z 7 kategorii)
czułość/swoistość:		93%/94%	91%/94%	85%/99%

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Po ustaleniu diagnozy pacjenci powinni być dalej stratyfikowani według pięcioczynnikowej punktacji (*Five-Factor Scores*, FFS) lub jej wersji zrewidowanej (*Revised Five-Factor Scores*, R-FFS). Interpretując wyniki obu tych punktacji uzyskanie wyniku co najmniej 2 jest związane ze znacznie gorszym przeżyciem, a wyniku co najmniej jeden jest wartością graniczną dla rozróżnienia umiarkowanej i ciężkiej choroby w celu dostosowania leczenia (Cler 2024, Guillevin 1996, Guillevin 2011).

Tabela 6. Rokowanie wg punktacji FFS i R-FFS (Cler 2024, Guillevin 1996, Guillevin 2011).

	FFS	R-FFS
Czynniki rokownicze	Choroba serca	Wiek > 65 lat
	Choroba przewodu pokarmowego	Niewydolność serca
	Niewydolność nerek (kreatynina >1,7)	Niewydolność nerek (kreatynina >1,7)
	Białkomocz (>1 g/dzień)	Choroba przewodu pokarmowego
	Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN)	Brak objawów ze strony uszu, nosa i gardła (ENT)
Interpretacja	Wynik ≥ 2 jest związany ze znacznie gorszym przeżyciem	
	Wynik ≥ 1 często jest używany do rozróżnienia umiarkowanej i ciężkiej choroby w celu dostosowania leczenia.	

W ocenie rokowania i aktywności choroby stosowane powszechnie są również wskaźnik *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) oraz *Vasculitis Damage Index* (VDI) (szczegółowe informacje zaprezentowano w załączniku). Ocena BVAS mieści się w zakresie od 0 do 63 punktów, gdzie wyższe wyniki świadczą o większym nasileniu/ciężkości choroby. Dla wskaźnika VDI punktacja przyjmuje zakres od 0 do 64, gdzie wyższe wyniki wskazują na większe uszkodzenia narządów (Wechsler 2024).

W przebiegu naturalnym EGPA wyróżnia się następujące fazy:

- 1) faza prodromalna – u osób w wieku 20–40 lat typowo występuje alergiczny nieżyt nosa, czasem z powstawaniem polipów oraz astma (zwykle po 30. r.ż.);
- 2) faza eozynofilii – objawy związane z naciekami w tkankach, np. w płucach lub przewodzie pokarmowym;
- 3) faza zapalenia naczyń – przeciętnie po 3 latach (ale nawet po 30) od pierwszych objawów. Po pewnym czasie zapalenie naczyń może ustępować, a dolegliwości alergiczne mogą nawracać. Występują też postaci skąpoobjawowe i niepełne (Musiał 2023).

Pomimo klasycznego opisu kolejnych faz, współczesne rozumienie choroby sugeruje, że fazy te mogą się nakładać, nie muszą występować w kolejności lub mogą nie występować u każdego pacjenta (Trivioli 2020), co przyczynia się do trudności w osiągnięciu terminowej diagnozy i leczenia. EGPA zazwyczaj przebiega w sposób nawrotowo-ustępujący (ACR/VF 2021, Emmi 2023, EULAR 2022). Remisja definiowana jest jako brak klinicznych objawów przypisywanych aktywnej chorobie oraz stosowanie glikokortykosteroidów w maksymalnej dawce wynoszącej 7,5 mg/dzień (ACR/VF 2021, Emmi 2023, EULAR 2022, Groh 2015). Remisja ta może być indukowana odpowiednim leczeniem, jednak pacjenci w remisji mogą nadal odczuwać skutki istniejących uszkodzeń narządów oraz toksyczność wynikającą z leczenia stosowanego w celu wywołania remisji (Little 2010). Nawroty są częste i przyczyniają się do dalszych

nieodwracalnych uszkodzeń narządów, rozwoju chorób współistniejących oraz toksyczności związanej z leczeniem nawrotów (*ACR/VF 2021, Emmi 2023, EULAR 2022, Groh 2015*). Niektórzy pacjenci cierpią na oporną EGPA, w której choroba nie wchodzi w remisję mimo leczenia zgodnego z wytycznymi medycznymi (*ACR/VF 2021, Emmi 2023, EULAR 2022*).

Ocenia się, że EGPA ma korzystniejsze rokowanie niż inne zespoły zapalenia naczyń, z pięcioletnimi wskaźnikami śmiertelności w zakresie od 12% do 45% (*Cler 2024*). Przyczynami zgonu są najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa (*Musiał 2023*).

Dane dotyczące śmiertelności związanej z pierwotnymi układowymi zapaleniami naczyń, w tym EGPA, zaprezentowano w publikacji *Rodriquez-Pla 2021*. Autorzy przeprowadzili analizę śmiertelności na podstawie rekordów z amerykańskiej bazy *Center for Disease Control (CDC) Wonder* za okres 1999-2019 r. Z bazy CDC Wonder pozyskano dane demograficzne oraz dane o przyczynach zgonu w postaci wpisów o MCD (z ang. *multiple cause of death*) lub UCD (z ang. *underlying cause of death*), które przeszukiwano za pomocą kodów ICD-10 właściwych dla danej jednostki chorobowej (w przypadku EGPA poszukiwano kodu M30.01). Wyniki analizy wskazują, że dopasowany do wieku (wg populacji USA na 2000 r.) współczynnik śmiertelności z powodu EGPA wyniósł 0,178 (95% CI: 0,168; 0,189) przypadków/milion biorąc pod uwagę MCD i 0,099 (95% CI 0,091; 0,107) przypadków/milion uwzględniając UCD.

O śmiertelności w populacji europejskiej można wnioskować pośrednio na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Solans-Laqué 2020*, w której uwzględniono 550 pacjentów z hiszpańskiego rejestru REVAS, w tym 119 chorych na EGPA. W średnim okresie obserwacji 94,83 (SD: 73,85) miesięcy zmarło 26 (21,8%) chorych na EGPA, mediana czasu przeżycia wyniosła 252 miesiące (IQR: 158,8; 345,1).

2.6 Epidemiologia

Świat i Europa

Dane epidemiologiczne dotyczące EGPA różnią się w zależności od źródła, co wynika w głównej mierze z braku powszechnie stosowanych kryteriów rozpoznania choroby. EGPA jest najrzadszą spośród trzech chorób zapalnych naczyń z przeciwciałami ANCA (*King 2019*). Szacuje się, że zapadalność na EGPA ogółem wynosi około 0,5-6,8/mln rocznie, a chorobowość 10-14/mln rocznie (*Wiatr 2013*). Z kolei, roczna zachorowalność w Europie waha się w zakresie 0,5-3,7/mln (*EULAR 2016*). Na portalu *ORPHANET*

odnaleziono dane dotyczące ogólnej chorobowości EGPA, która wynosi 1,5/100 000 (*ORPHANET 2019*). Chociaż EGPA pozostaje rzadką chorobą, jej częstość występowania jest ponad 10-krotnie wyższa u pacjentów z astmą (*Cler 2024*).

Odnaleziono trzy publikacje zbiorczo odnoszące się do zagadnienia epidemiologii EGPA: *Mohammad 2020*, *Jakes 2021* i *Redondo-Rodriguez 2022*.

W publikacji *Mohammad 2020* zaprezentowano wybrane badania prezentujące dane dotyczące zapadalności i zachorowalności na zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (AAV, z ang. *ANCA-associated vasculitis*), w tym EGPA w Europie, Ameryce Północnej i Południowej oraz Australii i Nowej Zelandii. Autor konkluduje, że ogólnie wartości wskaźników epidemiologicznych dla EGPA są zróżnicowane, odpowiednio od 0,5 w Niemczech do 2,2/milion w Australii w przypadku zachorowalności i od 2/milion w Niemczech do 14/milion w Szwecji w przypadku zapadalności, a różnice między wskaźnikami mogą być wyjaśnione przez różnice regionalne/geograficzne lub mogą wynikać z zastosowanych kryteriów klasyfikacji lub używanych definicji.

W publikacji *Jakes 2021* zaprezentowano wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego w celu identyfikacji badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej i oceniających zapadalność, zachorowalność, obciążenie chorobą lub zużycie zasobów związane z EGPA, w bazach MEDLINE i Embase do 6 czerwca 2019 r., dla których opublikowano wyniki w języku angielskim (w przypadku bazy Embase uwzględniano również abstrakty doniesień konferencyjnych). Do analizy włącznie badania prowadzone w populacji dorosłych chorych (≥ 18 lat) na EGPA rozpoznany zgodnie z kryteriami Lanham 1984, ACR 1990, CHCC 1994/2012, EMEA 2007, ICD-9 lub ICD-10 odpowiednio dla kodów 446.4 i M30.1. Na podstawie odnalezionych wyników przeprowadzono również metaanalizę oceniającą ogólną zapadalność i zachorowalność na EGPA w skali świata oraz w skali europejskiej (przy czym dane dla Turcji traktowano jako dane dla państw azjatyckich). Wg autorów publikacji wskaźnik zachorowalności na EGPA dla Europy był najniższy w Hiszpanii (0,18/milion osobo-lat), a najwyższy w Norwegii (2,50/milion osobo-lat), a dla państw nieeuropejskich był najniższy w Turcji (0,80/milion osobo-lat), a najwyższy w USA (4,00/milion osobo-lat). Nie obserwowano silnych zależności wskaźników zachorowalności od płci – roczny wskaźnik zachorowalności zgłaszany dla mężczyzn wahał się od 0,6 do 7,0/milion osobo-lat, podczas gdy wskaźnik zachorowalności wśród kobiet wynosił od 0,9 do 3,1/milion osobo-lat. Nie odnotowano również silnych zależności wskaźników zachorowalności od okresu obserwacji, według kraju/regionu ani według kryteriów diagnostycznych. Ogólna, globalna szacunkowa wartość wskaźnika zachorowalności na EGPA wynosiła 1,22 (95% CI: 0,93, 1,60) przypadków/milion osobo-lat,

a dla Europy 1,07 (95% CI: 0,94, 1,35) przypadków/milion osobo-lat. Zapadalność na EGPA wahała się od 2,0/milion osobo-lat w Niemczech do 30,4/milion osobo-lat w Norwegii. Nie obserwowano silnych zależności wskaźników zapadalności od płci, które wynosiły od 1,6 do 14/ milion osobo-lat dla mężczyzn i od 6 do 14/ milion osobo-lat dla kobiet. Nie odnotowano również silnych zależności wskaźników zapadalności od okresu obserwacji, według kraju/regionu ani według kryteriów diagnostycznych. Szacunkowa globalna wartość wskaźnika zapadalności na EGPA wynosiła 15,27 (95% CI: 11,89, 19,61) przypadków/milion osobo-lat, a dla Europy 12,13 (95% CI: 6,98, 21,06) przypadków/milion osobo-lat.

Autorzy publikacji *Redondo-Rodriguez 2022* zaprezentowali wyniki przeglądu systematycznego mającego na celu ocenę zachorowalności i zapadalności na AAV, w tym na EGPA na świecie na podstawie danych z badań obserwacyjnych, badań kohortowych i serii przypadków (≥ 30 pacjentów). Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach MEDLINE i Embase do 6 czerwca 2020 r., uwzględniając wyłącznie publikacje prezentujące wyniki w języku angielskim (w przypadku bazy Embase uwzględniano również abstrakty doniesień konferencyjnych). Do analizy włączano badania prowadzone w populacji dorosłych chorych (>16 lat), u których AAV rozpoznano zgodnie z kryteriami CHCC lub EMA. W publikacji zaprezentowano również metaanalizę danych dotyczących zapadalności i zachorowalności na EGPA. Zgodnie z jej wynikami ogólna zachorowalność na EGPA wyniosła w skali światowej 1,7 (95% CI: 1,2; 2,4) przypadków/milion osobo-lat, na półkuli północnej 1,6 (95% CI: 1,0; 2,3) przypadków/milion osobo-lat, w Europie 1,7 (95% CI: 1,0; 2,7) i w Azji 1,9 (95% CI: 0,5; 4,3) przypadków/milion osobo-lat. Oszacowano także ogólną zachorowalność na EGPA, która wyniosła w skali światowej 15,6 (95% CI: 13,4; 18,0) przypadków/milion osobo-lat, na półkuli północnej 15,3 (95% CI: 12,9; 17,9) przypadków/milion osobo-lat, w Europie 15,4 (95% CI: 9,9; 22,2) przypadków/milion osobo-lat i w Azji 12,9 (5,2; 24,1) przypadków/milion osobo-lat.

W tabelach poniżej zaprezentowano dane dotyczące zachorowalności i zapadalności na EGPA włączone do analizy w publikacjach *Mohammad 2020*, *Jakes 2021* i *Redondo-Rodriguez 2022*, poszerzone o badania zidentyfikowane w przeglądzie własnym bazy PubMed (18.04.2024 r., kwerendy: ((Churg-Strauss syndrome) OR EGPA OR (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)) AND (epidemiology OR incidence OR mortality OR prevalence); publikacje opublikowane po dacie przeglądu *Redondo-Rodriguez 2022* tj. 6 czerwca 2020 r.).

Tabela 7. Zachorowalność na EGPA.

Region	Kraj	Źródło	Okres obserwacji	Liczebność populacji	Kryteria diagnostyczne	Wskaźnik 1 000 000	zachorowalności/
Europa	Hiszpania (Płn-Zach)	<i>Gozales-Gay 1999</i> (za <i>Mohammad 2020</i>)	1988-1997	250 000	ACR	1,06	

Region	Kraj	Źródło	Okres obserwacji	Liczebność populacji	Kryteria diagnostyczne	Wskaźnik 1 000 000	zachorowalności/
	Hiszpania (Płn-Zach)	<i>Gozales-Gay 2003 (za Mohammad 2020 i Jakes 2021)</i>	1998-2001	239 000	CHCC	1,31	
	Hiszpania	<i>Romero-Gomez 2015 (za Jakes 2021)</i>	1994-2010	379 334	ACR CHCC	0,6	
	Hiszpania	<i>Rodriguez-Muguruza 2016 (za Jakes 2021)</i>	1984-2015	850 000	-	0,18	
	Niemcy (Płn.i Płd.)	<i>Reinhold-Keller 2002 (za Mohammad 2020, Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	1998-1999	4 881 000	CHCC	Płn: Płd: 1	0,5
	Niemcy (Płn.)	<i>Reinhold-Keller 2005 (za Mohammad 2020 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	1998-2002	2 777 000	CHCC	1,1	
	Niemcy	<i>Herlyn 2017 (za Jakes 2021)</i>	1998-2014	2 830 000	CHCC	1,1	
	Polska	<i>Kanecki 2017 (za Jakes 2021)</i>	2008-2013	38 222 222	-	1,5	
	Wielka Brytania (Norfolk)	<i>Watts 2000 (za Mohammad 2020)</i>	1988-1997	413 000	ACR	2,7	
	Wielka Brytania	<i>Fujimoto 2011 (za Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	2005-2009	459 000	EMA	0,9	
	Wielka Brytania	<i>Pearce 2016 (za Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	2007-2013	451 056	EMA	1,5	
	Szwecja (Lund)	<i>Mohammad 2009 (za Mohammad 2020, Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	1997-2006	641 000	EMA	0,9	
	Szwecja	<i>Rathmann 2023</i>	1997-2019	623 872	EMA	ogółem: mężczyźni: kobiety: 2,2	1,8 1,5
	Norwegia	<i>Nilsen 2018 (za Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	1999-2013	371 928	EMA	2,3 (za Jakes 2021) 2,7 (za Redondo-Rodriguez 2022)	
	Norwegia	<i>Nielsen 2020</i>	1999-2013	395 009	EMA	2,7	
	Turcja	<i>Pamuk 2016 (za Mohammad 2020, Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	2004-2014	620 447	ACR CHCC	0,8	
	Litwa	<i>Dadoniene 2005 (za Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	1990-1999	468 504	ACR	1,3	
	Francja	<i>Vinit 2011 (za Jakes 2021)</i>	1998-2008	1 631 000	ACR	1,2	
	Francja (Płd.)	<i>Rubenstein 2023</i>	2018	-	ACR	surowy: 20 standaryzowany: 16	
Azja	Izrael	<i>Nesher 2016 (za Jakes 2021)</i>	1990-2009	219 400- 294 900	ACR CHCC	1,2	
	Korea	<i>Lee 2024</i>	2007-2018	-	ICD-10	1,2	
Ameryka	USA	<i>Berti 2017 (za Mohammad 2020, Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	1996-2010	125 000	ACR/CHCC i EMA	4	
Australia i Nowa Zelandia	Australia	<i>Ormerod 2008 (za Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	1995-1999	308 990	ACR	2,3	
	Australia	<i>Ormerod 2008 (za Mohammad 2020 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	1995-2004	430 000	ACR	2,2	

Region	Kraj	Źródło	Okres obserwacji	Liczebność populacji	Kryteria diagnostyczne	Wskaźnik zachorowalności/1 000 000
	Australia	<i>Ormerod 2008 (za Jakes 2021)</i>	2000-2004	308 990	ACR	2,3
Świat		<i>za Jakes 2021</i>	-	-	-	1,22 (95% CI: 0,93, 1,60)
		<i>za Redondo-Rodriguez 2022</i>	-	-	-	1,7 (95% CI: 1,2; 2,4)
Europa		<i>za Jakes 2021</i>	-	-	-	1,07 (95% CI: 0,94, 1,35)
		<i>za Redondo-Rodriguez 2022</i>	-	-	-	1,7 (95% CI: 1,0; 2,7)

Tabela 8. Zapadalność na EGPA.

Region	Kraj	Źródło	Okres obserwacji	Liczebność populacji	Kryteria diagnostyczne	Wskaźnik zapadalności/1 000 000	
	Francja (Paryż)	<i>Mahr 2004 (za Mohammad 2020, Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	2000	1 094 000	ACR	10,7	
	Francja	<i>Vinit 2011 (za Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	1998-2008	1 631 000	ACR	11,30	
	Hiszpania	<i>Romero-Gomez 2015 (za Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	2010	379 334	ACR i CHCC	5,3	
	Niemcy (Płn i Płd)	<i>Reinhold-Keller 2000 (za Mohammad 2020)</i>	1994	876 000	CHCC	Płn: 7 Płd: 2	
	Niemcy	<i>Reinhold-Keller 2002 (za Jakes 2021)</i>	1994	875 983	ACR, CHCC	2,0	
	Niemcy (Płn i Płd)	<i>Herlyn 2014 (za Mohammad 2020)</i>	2006	468 962	CHCC	Płn: 70 Płd: 2	
Europa	Norwegia	<i>Nilsen 2018 (za Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	2013	371 928	EMA	30,40 (za Jakes 2021) 32,9 (za Redondo-Rodriguez 2022)	
	Norwegia	<i>Nielsen 2020</i>	1999-2013	395 009	EMA	32,9	
	Norwegia	<i>Haugeberg 1998 (za Mohammad 2020 i Jakes 2021)</i>	1992-1996	150 000	ACR	13	
	Szwecja	<i>Mohammad 2007 (za Redondo-Rodriguez 2022)</i>	2003	287 479	EMA	14	
	Szwecja (Lund)	<i>Mohammad 2009 (za Mohammad 2020)</i>	2003	287 479	EMA	14	
	Szwecja	<i>Mohammad 2011 (za Jakes 2021)</i>	2010	313 000	EMA	19,0	
	Szwecja	<i>Rathmann 2023</i>	1997-2019	623 872	EMA	2003: 26,9 2010: 36,6 2015: 42,6 2020: 36,6	
	Turcja	<i>Pamuk 2016 (za Mohammad 2020 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	2013	620 447	ACR, CHCC	8,1	
	Azja	Japonia	<i>Sada 2014 (za Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)</i>	2008	10 438 146	ACR, Latham	17,8
		Japonia	<i>Sada 2022</i>	2005-2017	-	ICD-10	2005: 4,2 2017: 38,0
Japonia		<i>Sada 2023</i>	2005-2020	-	ICD-10	2005: 4,2 2020: 58,6	

Region	Kraj	Źródło	Okres obserwacji	Liczebność populacji	Kryteria diagnostyczne	Wskaźnik zapadalności/ 1 000 000
	Korea	Lee 2024	2007-2018	-	ICD-10	2007: 1,1 2018: 11,2
Ameryka	USA	Berti 2017 (za Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)	2015	106 470	ACR, CHCC, EMA	18,0
	USA	Bell 2018 (za Jakes 2021)	2015-2016	33 293 530	ACR, Lanham, CHCC	17,03
	USA	Bell 2018 (za Jakes 2021)	2015-2017	23 796 590	ICD-10	17,36
	Australia i Nowa Zelandia	Australia	Ormerod 2008 (za Jakes 2021 i Redondo-Rodriguez 2022)	2000-2004	308,990	ACR
	Australia	Ormerod 2008 (za Redondo-Rodriguez 2022)	1995-1999	308,990	ACR	11,7
Świat		za Jakes 2021	-	-	-	15,27 (95% CI: 11,89, 19,61)
		za Redondo-Rodriguez 2022	-	-	-	15,6 (95% CI: 13,4; 18,0)
Europa		za Jakes 2021	-	-	-	12,13 (95% CI: 6,98, 21,06)
		za Redondo-Rodriguez 2022	-	-	-	15,4 (95% CI: 9,9; 22,2)

Polska

Polskie dane epidemiologiczne dotyczące chorych na EGPA zaprezentowano w publikacjach *Kanecki 2017*, w publikacji *Fijolek 2024* oraz w publikacjach dotyczących chorych włączonych do rejestru POLVAS.

W publikacji *Kanecki 2017* odnotowano, że w Polsce w latach 2008-2013 – 953 chorych było hospitalizowanych z powodu EGPA, z czego u 344 pacjentów była to pierwszorazowa wizyta. Choroba istotnie częściej występowała u kobiet niż u mężczyzn (60% vs 40%). Średni roczny wskaźnik zachorowalności na EGPA w Polsce oszacowano na 1,5/mln (95% CI: 1,2; 1,8), a wskaźnik chorobowości pod koniec 2013 r. wynosił 8,8/mln (*Kanecki 2017*). W tabeli poniżej przedstawiono liczbę nowych przypadków EGPA stwierdzanych w populacji polskiej w latach 2008-2013 z podziałem na płeć.

Tabela 9. Liczba przypadków EGPA w populacji polskiej w latach 2008-2013 z podziałem na płeć (*Kanecki 2017*).

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Kobiety	47	22	33	27	36	41
Mężczyźni	27	19	22	23	26	21

dane zostały odczytane z wykresu.

W publikacji *Fijolek 2024* zaprezentowano charakterystyki 86 pacjentów (w tym 51 [59,3%] kobiet) z EGPA leczonych w Oddziale Pneumologii i Onkologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie,

w celu analizy czynników wpływających na wystąpienie nawrotu lub zgonu w tej populacji. W tabeli poniżej zaprezentowano charakterystyki chorych.

Tabela 10. Dane dotyczące polskich chorych EGPA na podstawie publikacji *Fijolek 2024*.

Dane	Fijolek 2024	
Liczba chorych	86	
Liczba mężczyzn (%)	35 (40,7%)	
Wiek w momencie diagnozy EGPA, mediana (zakres) [lata]	41 (16-74)	
Choroby współistniejące	astma	83 (96,5%)
	alergiczny nieżyt nosa	53 (61,6%)
	alergia	55 (64,0%)
	zapalenie zatok	71 (82,6%)
Parametry laboratoryjne	liczba eozynofiliów/mm ³ , mediana (zakres)	5000 (1500-35000)
	białko C-reaktywne, mediana (zakres) [mg/l]	11,5 (0,1-275)
	IgE, mediana (zakres) [IU/ml]	383,85 (2,2-6606)
podwyższone białko C-reaktywne (%)	56 (65,1%)	
podwyższone IgE (%)	70 (81,4%)	
podwyższone BNP (%)	55 (64,0%)	
podwyższona troponina T (%)	43 (50,0%)	
MPO-ANCA+ (%)	12 (14,0%)	
Zajęcie układów/organów	objawy ogólne	59 (68,6%)
	skóra	37 (43,0%)
	układ pokarmowy	17 (19,8%)
	układ sercowy	66 (76,7%)
	kliniczne objawy sercowe	47 (54,6%)
	niewydolność serca	32 (37,2%)
	układ nerwowy	52 (60,5%)
	nerki	14 (16,3%)
Okres obserwacji, mediana (zakres) [lata]	5 (0,04-19)	
Liczba zgonów	8 (9,3%)	
Liczba przypadków z ≥1 nawrotem	30 (34,9%)	
Stosowane leczenie	immunosupresanty jako leczenie początkowe	36 (41,8%)
	nigdy nieotrzymujący immunosupresantów	50 (58,1%)
	przedłużające się leczenie niskimi dawkami GKS	45 (52,3%)

Krajowy rejestr POLVAS obejmuje oceną chorych na AAV, w tym chorych na EGPA. W publikacji *Wójcik 2019* zaprezentowano dane demograficzne o 102 chorych na EGPA włączonych do rejestru POLVAS

w okresie od stycznia 1990 r. do grudnia 2016 r., a w publikacji *Biedroń 2020* zaprezentowano dotyczące sposobu leczenia tych chorych. Dane te podsumowano poniżej.

Tabela 11. Dane dotyczące polskich chorych EGPA zgromadzone w rejestrze POLVAS.

Dane		Biedroń 2020	Wójcik 2019
Liczba chorych		102	
Liczba mężczyzn		34 (33,3%)	
Wiek, średnia (SD) [lata]		44,8 (14,4)	-
Wiek, mediana (zakres) [lata]		-	44,5 (9-85)
Czas do postawienia diagnozy, mediana (IQR) [lata]		-	14,9 (7,7; 34,8)
Parametry laboratoryjne	ANCA+	-	43 (47,8%)
	cANCA/anty-PR3	-	10 (11,1%)
	pANCA/anty-MPO	-	28 (31,1%)
	podwójnie dodatni pod względem cANCA/anty-PR3	-	2 (2,2%)
Zajęcie układów/organów	objawy ogólne	-	87 (85,3%)
	skóra	-	51 (50%)
	oczy	-	6 (5,9%)
	uszy, nos, gardło	-	82 (80,4%)
	układ oddechowy	-	100 (98,0%)
	serce	-	43 (42,2%)
	układ pokarmowy	-	25 (24,5%)
	nerki	-	25 (24,5%)
	układ moczowy	-	0
	OUN	-	8 (7,8%)
	układ nerwowy	-	50 (49,0%)
Okres obserwacji, mediana (IQR) [miesiące]		-	68 (35,3; 113,1)
Liczba zgonów		1 (1,0%)	-
Liczba przypadków z ≥ 1 nawrotem		70 (68,8%)	-
Stosowane leczenie	GKS	101 (99,0%)	-
	wyłącznie doustne GKS	33 (32,4%)	-
	Wyłącznie dożylnie GKS	3 (2,9%)	-
	GKS dożylnie i doustnie	65 (63,7%)	-
	GKS z jakimkolwiek innym leczeniem immunosupresyjnym	36 (35,3%)	-
	pulsy GKS (≥ 1)	19 (39,6%)	-
brak leczenia GKS		1 (1,0%)	-

Dane	Biedroń 2020	Wójcik 2019
cyklofosfamid	44 (43,1%)	-
rytuksymab	0 (0,0%)	-
metotreksat	16 (15,7%)	-
azatiopryna	14 (13,7%)	-
mykofenolan mofetylu	2 (2,0%)	-
IVIg	2 (2,0%)	-
plazmafereza	0 (0,0%)	-
hemodializa	102 (100%)	-

Nowsze dane dotyczące charakterystyk chorych z rejestru POLVAS nie są znane, jednak wiadomo, że w okresie od 2016 r. do 31 stycznia 2023 r. zgromadzono dane o 118 (12,7% chorych z rejestru) chorych na EGPA (Gisslander 2024).

2.7 Wpływ choroby na jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne

Pacjenci z EGPA mają gorszą jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) w porównaniu do ogólnej populacji (Hinojosa-Azaola 2018, Sokołowska 2013, Tomasson 2019). Wyniki badań prowadzonych z wykorzystaniem narzędzi specyficznych dla astmy oraz ocena objawów ze strony nosa i zatok, neuropatii i zmęczenia wskazują na pogorszenie HRQoL u pacjentów z EGPA (Latorre 2016, Padoan 2018, Seccia 2013, Tomasson 2019). Posiadanie chorób współistniejących w momencie diagnozy, w szczególności chorób układu sercowo-naczyniowego, zwiększa śmiertelność i obciążenie chorobą. Występowanie chorób współistniejących przekłada się również na pogorszenie jakości życia pacjentów, nawet po osiągnięciu remisji (Mercuzot 2021). Opisując swój stan psychiczny pacjenci wyrażają uczucia utraty kontroli, beznadziejności i izolacji (Mooney 2019). W badaniach zaobserwowano, że starsi chorzy na EGPA lub pacjenci z dłuższym przebiegiem choroby znacznie rzadziej mieli pozytywne nastawienie dotyczące swojego przyszłego zdrowia (Sokołowska 2013). Zachorowanie na EGPA stanowi również obciążenie dla opiekunów, którzy muszą zapewnić wsparcie w radzeniu sobie z fizycznym i psychicznym wpływem choroby (Mooney 2019).

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na EGPA stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. EGPA jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia

sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Dodatkowo występujące licznie choroby współistniejące mogą wpływać na zachorowalność i śmiertelność oraz także zwiększać koszty leczenia (*Mercuzot 2021*).

Niewątpliwie jednak pacjenci z EGPA generują wysokie koszty ekonomiczne dla sektora zdrowia i zgłaszają negatywny wpływ na swoją produktywność zawodową. Badania wskazują, że zwiększone wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (HCRU) w przypadku EGPA jest związane głównie z hospitalizacjami, przyjęciami na oddział ratunkowy, wizytami ambulatoryjnymi, wizytami domowymi oraz wizytami u lekarza ogólnego (*Dolin 2024*). W badaniu *Silver 2023* w rocznym okresie obserwacji 26,2% pacjentów wymagało przyjęcia do szpitala z jakiegokolwiek przyczyny, u 40,8% konieczna była wizyta na izbie przyjęć, 99,0% miało wizytę w przychodni ambulatoryjnej oraz wizytę w aptecce ambulatoryjnej. Spośród pacjentów z nawrotem EGPA u 26,2% konieczne było przyjęcie do szpitala, 16,5% wymagało wizyty na izbie przyjęć a u aż 97,1% odnotowano konieczność wizyty w przychodni ambulatoryjnej. Średnie (IQR) całkowite koszty opieki zdrowotnej z jakiegokolwiek przyczyny (medyczne + apteka ambulatoryjna) nad tymi pacjentami wyniosły 33 298 \$ (39 754 \$), a całkowite koszty medyczne (koszty hospitalizacji + koszty ambulatoryjne bez kosztów aptecznych) wyniosły 18 530 \$ (31 045 \$). Koszty ambulatoryjne (mediana [IQR]: 16 452 \$ [21 178 USD]) stanowiły największą część całkowitych kosztów. Dla porównania średnie (IQR) koszty opieki zdrowotnej związane z nawrotem EGPA wyniosły 2 597\$ (17 203\$), przy czym całkowite koszty ambulatoryjne (1 872 \$ [3 517 \$]) miały największy udział w całkowitych kosztach, a udział kosztów aptecznych (14 \$ [49 \$]) był niewielki (*Silver 2023*).

Koszty opieki nad pacjentami z EGPA są wyższe niż koszty opieki nad pacjentami z astmą. W badaniu *Bell 2021* wykazano, że średnie (SD) koszty ogólne (49,593 \$ [88,161 \$] vs. \$21,122 [\$40,110]; $p < 0,001$), ogólne HCRU ($p < 0,001$) i odsetek pacjentów z co najmniej jedną receptą na GKS systemowe (72,3% vs. 66,9%; $p < 0,001$) były znacząco wyższe w kohorcie EGPA w porównaniu z kohortą astmy. Pacjenci z EGPA mieli znacząco ($p < 0,001$) dłuższe okresy przyjmowania GKS systemowych w dawkach ≥ 4 mg/dzień (średnia [SD]: 64,9 [95,6] vs. 14,6 [39,3] dni) i ≥ 7 mg/dzień (52,8 [82,0] vs. 12,1 [30,6] dni). Wśród chorych na EGPA średnie (SD) całkowite koszty ogólne były ponad 3-krotnie wyższe u pacjentów z nawrotem wymagającym hospitalizacji (\$92,825 [\$128,562] vs. \$26,087 [\$38,082]; $p < 0,001$) i u pacjentów z nawrotem związanym z EGPA (\$78,081 [\$120,775] vs. \$27,145 [\$35,584]; $p < 0,001$) w porównaniu do pacjentów bez nawrotów (*Bell 2021*).

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu rozpoznania guzkowe zapalenie tętnic i choroby pokrewne (ICD-10 M30), obejmującego także EGPA

w 2023 roku wydano 308 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 3 101. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim (ZUS 2024). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 M30 (ZUS 2024).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2023	3 101	308
2022	2 318	216
2021	3 940	271
2020	3 256	253
2019	3 298	261

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2023 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania M30 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 6 osób. Z kolei orzeczenia ponowne otrzymały 4 osoby. Zanotowano, że w 2023 roku wydano mniej orzeczeń pierwszorazowych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 M30 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2024).

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: M30 (ZUS 2024).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2023	6	3	3	–	4	3	1	–
2022	3	-	3	–	5	3	2	–
2021	7	5	2	–	5	3	2	–
2020	9	3	6	–	3	1	2	–
2019	6	1	5	–	5	1	4	–

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez

lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2023 ogółem wydano 3 pierwszorazowe i 20 ponownych orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2024).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10 M30 (ZUS 2024).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2023	3	1	2	–	20	12	8	–
2022	3	3	–	–	24	11	13	–
2021	3	1	2	–	18	11	7	–
2020	2	2	–	–	22	8	14	–
2019	4	–	4	–	12	7	5	–
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2023	–	–	–	–	1	1	–	–
2022	–	–	–	–	1	1	–	–
2021	–	–	–	–	–	–	–	–
2020	–	–	–	–	3	1	2	–
2019	–	–	–	–	–	–	–	–
całkowita niezdolność do pracy								
2023	1	–	1	–	8	5	3	–
2022	2	2	–	–	8	4	4	–
2021	1	1	–	–	9	6	3	–
2020	1	1	–	–	6	2	4	–
2019	2	–	2	–	6	3	3	–
częściowa niezdolność do pracy								
2023	2	1	1	–	11	6	5	–
2022	1	1	–	–	15	6	9	–
2021	2	–	2	–	9	5	4	–
2020	1	1	–	–	13	5	8	–
2019	2	–	2	–	6	4	2	–

Chorzy z rozpoznaniem ICD-10 M30 mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W 2023 roku renty socjalne z powodu tego rozpoznania przyznano 3 osobom, wyłącznie mężczyznom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2024).

Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 M30 (ZUS 2024).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2023	3	3	–	–
2022	1	–	1	–
2021	2	1	1	–
2020	–	–	–	–
2019	2	1	1	–

2.8 Leczenie EGPA

Indukcja remisji

Leczenie indukujące remisję postaci ciężkiej (zagrożającej życiu lub czynności narządów) obejmuje podawanie glikokortykosteroidów (GKS) w pulsach i.v. lub p.o. w dużej, możliwie szybko zmniejszanej dawce, zwykle w połączeniu z rytuksymabem (RTX) albo cyklofosfamidem (CYC). U chorych przyjmujących RTX lub CYC sugeruje się zastosowanie profilaktyki zakażenia *Pneumocystis jiroveci* za pomocą kotrimoksazolu. W postaci nieciężkiej stosuje się GKS p.o. w połączeniu z mepolizumabem (MEP) w dawce 300 mg s.c. co miesiąc. Możesz rozważyć także GKS w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), azatiopryną (AZA) albo mykofenolanem mofetylu (MMF) (ew. RTX albo w monoterapii). U chorych z chorobą rozpoznaną podczas przyjmowania leków przeciwleukotrienowych sugeruje się kontynuowanie leczenia przeciwleukotrienowego (Musiał 2023).

Podtrzymanie remisji

W leczeniu podtrzymującym remisję (stosowanym przez okres co najmniej 1 roku, a u chorych z nawrotami dłużej, nawet przewlekłe) należy rozważyć stosowanie MTX, AZA, RTX, MMF albo MEP, który może być preferowany u chorych z nawrotami niezagrażającymi czynności narządów (Musiał 2023).

Remisję można osiągnąć u ponad 90% pacjentów, chociaż nawroty są częste (Cler 2024). Szacuje się, że około 37% chorych (36,6% [zakres: 12,9-73,9%]; różnice wynikają z metodologii prowadzonych badań i definicji nawrotu oraz stosowanego leczenia) doświadcza nawrotu objawów choroby, zwłaszcza

podczas zmniejszania dawek GKS (*Ahn 2022a, Arnold 2023, Duran 2022, Durel 2016, Durel 2021, Doubelt 2020, Doubelt 2021, Fijolek 2023, Garcia-Vives 2020, Mahrhold 2019, Papo 2019, Sada 2023a, Sartorelli 2022, Wojcik 2019*). Warto przy tym zauważyć, że odnotowywany w badaniach czas do nawrotu jest relatywnie krótki, średnio 7-26 miesięcy (*Maritati 2017, Maritati 2004, Metzler 2004, Seeliger 2014, Seeliger 2017*), mediana 9-30 miesięcy (*Cohen 2007, Ribi 2008, Samson 2013, Thiel 2017*).

Nawrót objawów EGPA

W leczeniu ciężkiego nawrotu należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu (zarówno u chorych, u których remisję uzyskano przy użyciu rytuksymabu, jak i chorych leczonych wcześniej cyklofosfamidem). U chorych z nieciężkim nawrotem (astma lub zapalenie nosa i zatok przynosowych) podczas stosowania MTX, AZA lub MMF lub GKS w monoterapii należy rozważyć dodanie MEP (*Musiak 2023*).

Kiedy te terapie nie są wystarczająco skuteczne można rozważyć plazmaferezę lub immunoglobulinę dożylną (IVIg) (*Watanabe 2023*).

Leczenie biologiczne EGPA

W chwili obecnie wzrasta rola leków biologicznych – przeciwciała celowanych na IL-5, które obejmują benralizumab, mepolizumab i reslizumab oraz przeciwciała anty-receptorowych IL-4/IL-13, dupilimumabu. Benralizumab to monoklonalne przeciwciało cytotoksyczne kierowane przeciwko receptorowi IL-5 alfa, które hamuje różnicowanie i dojrzewanie eozynofili w szpiku kostnym. Może również wiązać się z FCγRIIIa na komórkach NK, makrofagach i neutrofilach za pośrednictwem swojej domeny Fc afukozylowanej, silnie indukując cytotoksyczność zależną od przeciwciał (ADCC). Poprzez te mechanizmy benralizumab prawie całkowicie depletuje eozynofile. Obecnie trwają duże badania kliniczne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w EGPA. Mepolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z IL-5 i neutralizuje jego działanie, które zostało zatwierdzone do stosowania w ciężkiej astmie i EGPA, a jego rejestracja do stosowania w EGPA oparta jest na badaniu *MIRRA*. Reslizumab to monoklonalne przeciwciało anty-IL-5, które blokuje przeżycie i proliferację eozynofili. Dupilumab, przeciwciało anty-receptorowe IL-4/IL-13, może być stosowane w ciężkiej astmie i objawach związanych z ENT (uszy, nos, gardło) z EGPA, jednak czasami związane jest to ze zwiększeniem liczby eozynofili i pogorszeniem EGPA (*Watanabe 2023*).

2.8.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 29.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia EGPA. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2019-2024.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- 1) *wytyczne stanowiące konsensus ekspertów z 2023 r. (Emmi 2023)*;
- 2) *European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) z 2022 r. (EULAR 2022)*;
- 3) *American College of Rheumatology (ACR) i Vasculitis Foundation (VF) z 2021 r. (ACR/VF 2021)*;
- 4) *Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) z 2021 r. (KDIGO 2021)*.

Terapia indukcji remisji zależy od nasilenia choroby. Jeśli pacjent ma objawy zagrażające życiu lub narządom np. kłębuszkowe zapalenie nerek, krwawienie pęcherzykowe, zajęcie serca, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, niedokrwienie jelit, neuropatię obwodową lub przynajmniej jeden z czynników złego rokowania zdefiniowanych przez FFS, zaleca się GKS (*ACR/VF 2021*), połączenie wysokich dawek GKS i CYC (*Emmi 2023, ACR/VF 2021*) lub GKS z RTX (*Emmi 2023, EULAR 2022, ACR/VF 2021*). W terapii indukcji remisji dla nowo zdiagnozowanego EGPA bez objawów zagrażających życiu lub narządom ani czynników złego rokowania (FFS = 0), zaleca się leczenie samymi GKS (*Emmi 2023, EULAR 2022*) lub MEP z GKS (*ACR/VF 2021*). Z kolei wytyczne KDIGO zalecają by w indukcji remisji stosować GKS w połączeniu z CYC lub RTX (*KDIGO 2021*).

Ponieważ nawroty są powszechne po zmniejszeniu dawek GKS, często włącza się inne leki immunosupresyjne lub leczenie biologiczne (*Emmi 2023*). W indukcji remisji u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA bez objawów zagrażających życiu lub narządom ani czynników złego rokowania (FFS = 0), zaleca się zwiększenie dawki GKS i/lub stosowanie MEP (*Emmi 2023, EULAR 2022*).

W podtrzymywaniu remisji u pacjentów z objawami zagrażającymi życiu lub narządom lub złymi czynnikami rokowania, należy rozważyć zastosowanie CYC (*Emmi 2023*), MTX (*KDIGO 2021*), AZA (*KDIGO 2021*), MEP (*KDIGO 2021*) lub RTX (*Emmi 2023, EULAR 2022, KDIGO 2021*) w połączeniu z GKS. W wytycznych ACR/VF dla pacjentów z ciężką EGPA, u których choroba weszła w remisję po terapii CYC zaleca się leczenie MTX, AZA lub MMF zamiast RTX (*ACR/VF 2021*). Nie ma konsensusu co do czasu trwania terapii podtrzymującej GKS. Powinien być dostosowany do stanu klinicznego pacjenta, wartości i preferencji (*ACR/VF 2021*).

W przypadku nawrotu u pacjentów bez objawów zagrażających życiu lub narządom lub złymi czynnikami rokowania po indukcji remisji zaleca się stosowanie MEP (*Emmi 2023, EULAR 2022*). W wytycznych ACR/VF wprowadzono podział terapii możliwych do zastosowania u chorych z nawrotem, zależny od ciężkości nawrotu i stosowanego leczenia: w przypadku pacjentów z nawrotem podczas leczenia CYC zaleca się zmianę terapii na AZA, MTX lub MMF; chorym z nawrotem z ciężkimi objawami po terapii CYC lub RTX zaleca się pulsy GKS i.v. lub wysokie dawki GKS p.o. w skojarzeniu z RTX; pacjentom z nawrotem z nieciężkimi objawami podczas leczenia MTX, AZA, MMF lub GKS zaleca się dodanie MEP i GKS, a w przypadku nawrotu z nieciężkimi objawami podczas terapii MEP lub RTX dobranie innego leczenia immunomodulującego (*ACR/VF 2021*).

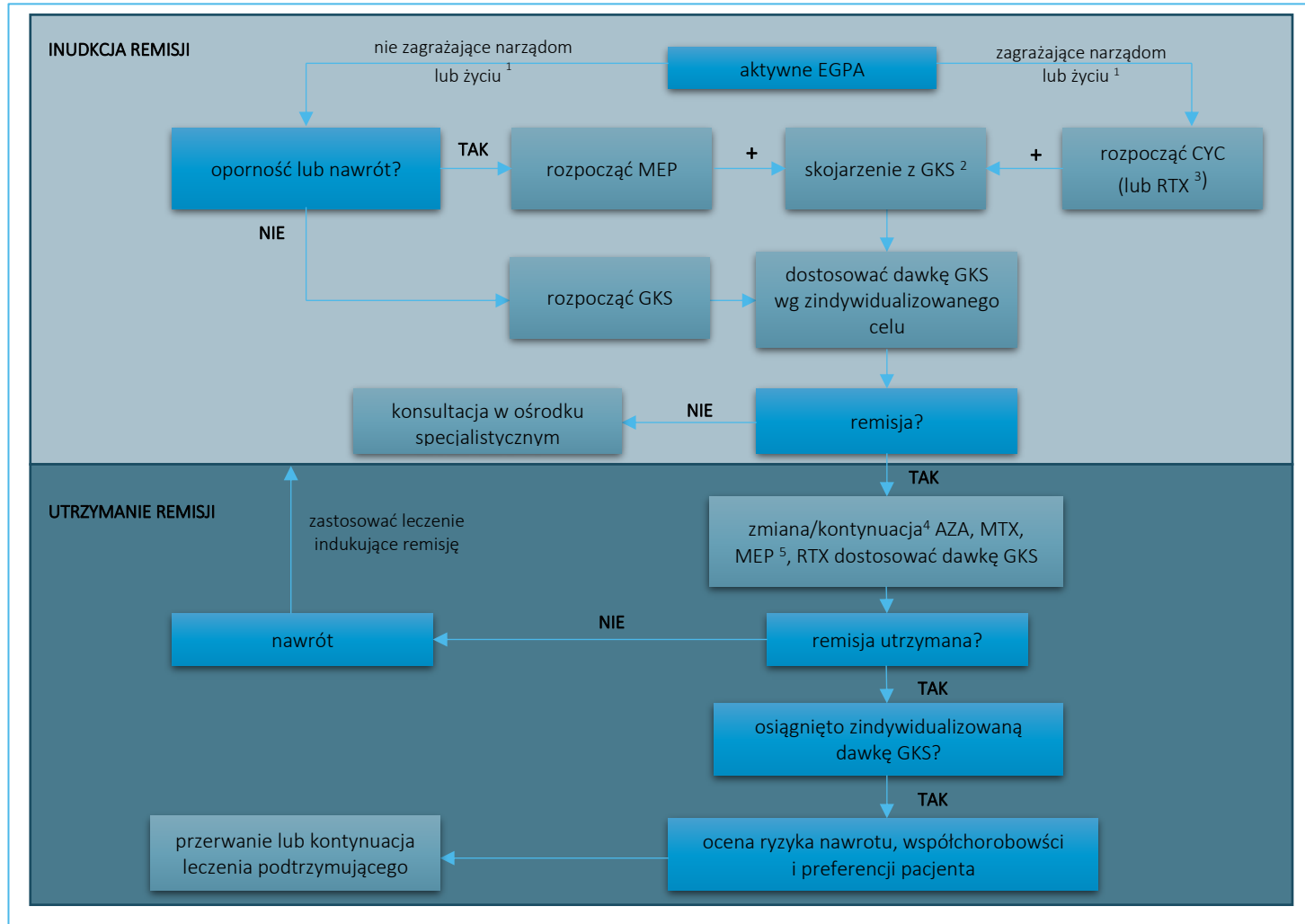
Szczegółowe zalecenia zawarte w odnalezionych dokumentach zawarto w tabeli poniżej, natomiast w załączniku 10.2 zaprezentowano informacje dotyczące konfliktu interesów, źródeł finansowania i klasyfikacji dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Tabela 16. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<p>wytyczne stanowiące konsensus ekspertów z 2023 r. (Emmi 2023)</p>	<p>Indukcja remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Remisja EGPA jest definiowana jako brak klinicznych objawów lub symptomów przypisywanych aktywnej chorobie, w tym astmie i manifestacjom laryngologicznym. Przy definiowaniu remisji pod uwagę powinna być brana również dzienna dawka GKS, a maksymalną dzienną dawkę 7,5 mg prednizonu można wybrać jako wartość graniczną [LoE: 5; GoR: D; LoA: 8,9 (SD: 1,2)]; Leczenie w ramach indukcji remisji powinno być dostosowane na podstawie manifestacji klinicznych o znaczeniu prognostycznym. Manifestacje zagrażające narządom uwzględnione w FFS (niewydolność nerek, białkomocz, kardiomiopatia, zajęcie przewodu pokarmowego i centralnego układu nerwowego) oraz neuropatia obwodowa i inne rzadkie manifestacje (na przykład krwotok pęcherzykowy) powinny być brane pod uwagę przy wyborze strategii indukcji remisji [LoE: 2b; GoR: B; LoA: 9,5 (SD: 0,9)]; W ramach indukcji remisji u pacjentów z nowo rozpoznaną, aktywną EGPA jako terapia początkowa powinny być stosowane GKS. U pacjentów z ciężką chorobą (niekorzystne czynniki prognostyczne omówione powyżej) należy dodać CYC lub, jako alternatywę, RTX. U pacjentów z nieciężką chorobą należy stosować wyłącznie GKS [LoE: 2b; GoR: B; LoA: 8,4 (SD: 1,6)];
	<p>Utrzymanie remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do utrzymania remisji u pacjentów z ciężką EGPA zalecamy stosowanie RTX, MEP lub tradycyjnych DMARDs w połączeniu z GKS. U pacjentów z nieciężką EGPA sugerujemy stosowanie GKS, samodzielnie lub w połączeniu z MEP. Dawki GKS powinny być stopniowo zmniejszane do minimalnej skutecznej dawki w celu zredukowania toksyczności [LoE: 2b; GoR: B; LoA: 8,2 (SD: 1,8)]; Nawrót EGPA jest definiowany jako nawrót klinicznych objawów lub symptomów przypisywanych aktywnej chorobie po okresie remisji. Potrzeba zwiększenia dawki GKS lub rozpoczęcia bądź zwiększenia dawki immunosupresanta również powinna być uznawana za nawrót. Nawrót lub nowy początek układowego zapalenia naczyń (nawrót układowy) należy odróżnić od izolowanego zaostrzenia astmy i manifestacji laryngologicznych (nawrót oddechowy) [LoE: 5; GoR: D; LoA: 9,4 (SD: 1,0)]; Nawroty należy leczyć w zależności od ich rodzaju (układowe vs. oddechowe) i ciężkości. W przypadku ciężkich nawrotów układowych zalecamy stosowanie RTX lub CYC z GKS. W przypadku nieciężkich nawrotów układowych i oddechowych zalecamy zwiększenie dawki GKS i/lub dodanie MEP [LoE: 2b; GoR: C; LoA: 8,9 (SD: 1,5)]; EGPA oporna na leczenie jest definiowana jako niezmienną lub zwiększoną aktywność choroby po 4 tygodniach odpowiedniego leczenia indukującego remisję. Należy odróżnić utrzymywanie się lub pogarszanie się manifestacji układowych od manifestacji oddechowych [LoE: 5; GoR: D; LoA: 9,1 (SD: 1,0)]; Inhibitor IL-5, MEP, w połączeniu z GKS jest zalecany do indukcji remisji u pacjentów z nawrotową, oporną na leczenie EGPA bez manifestacji zagrażających narządom lub życiu. MEP może być również stosowany do utrzymania remisji, szczególnie u pacjentów wymagających dziennej dawki prednizonu $\geq 7,5$ mg do kontroli ich manifestacji oddechowych [LoE: 2b; GoR: B; LoA: 9,3 (SD: 1,4)]; U pacjentów z EGPA, którzy mają aktywną astmę lub zajęcie laryngologiczne, należy zoptymalizować terapię miejscową i/lub wziewną. Podejście do leczenia tych manifestacji choroby musi obejmować specjalistów takich jak pulmonolodzy i otorynolaryngolodzy [LoE: 5; GoR: D; LoA: 9,8 (SD: 1,0)]; Decyzje dotyczące leczenia powinny być modyfikowane w miarę potrzeb u specjalnych populacji pacjentów, takich jak dzieci, osoby starsze, kobiety w wieku rozrodczym i osoby z chorobami współistniejącymi. Nadal nie ma dowodów na to, że różne fenotypy (takie jak ANCA-dodatnie versus ANCA-ujemne) wymagają różnych podejść [LoE: 5; GoR: D; LoA: 9,7 (SD: 0,7)];

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> • Dla indukcji remisji w nowo rozpoznanej lub nawrotowej EGPA bez manifestacji zagrażających narządom lub życiu, zalecamy leczenie GKS [LoE: 2b; SoR: B]; • Dla indukcji remisji u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie EGPA bez aktywnej choroby zagrażającej narządom lub życiu, zalecamy stosowanie MEP [LoE: 1b; SoR: B]; <p>Utrzymanie remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla utrzymania remisji EGPA po indukcji remisji choroby zagrażającej narządom lub życiu, należy rozważyć leczenie MTX[†], AZA[‡], MEP[‡] lub RTX[‡] [†: LoE: 2b; SoR: B; ‡: LoE: 4; SoR: C]; • Dla utrzymania remisji nawrotowej EGPA po indukcji remisji choroby niezagrażającej narządom lub życiu w momencie nawrotu, zalecamy leczenie MEP [LoE: 1b; SoR: A];

Schemat 2. Algorytm leczenia EGPA wg EULAR 2022 (EULAR 2022).



Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
---------------------------	----------------------------

1 – Przykłady potencjalnych manifestacji zagrażających życiu/narządom: kłębuszkowe zapalenie nerek, krwotok płucny, zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, zajęcie centralnego układu nerwowego, choroba zaoczdolowa, zajęcie serca, zajęcie krezki, mononeuropatia wieloogniskowa. Przykłady manifestacji, które ostatecznie nie zagrażają życiu/narządom: choroba nosa i zatok przynosowych bez zajęcia kości (erozji) lub zapadnięcia chrząstki lub dysfunkcji węchowej lub głuchoty, zajęcie skóry bez owrzodzeń, zapalenie mięśni (tylko mięśnie szkieletowe), nieotaczające guzki płucne, zapalenie nadtwardówki. Podano wyłącznie przykłady typowych manifestacji choroby. Ocena ciężkości choroby u indywidualnego pacjenta może się różnić (np. zapalenie twardówki w pewnych okolicznościach może stać się zagrażające narządom);

2 – Przykładowe dawkowanie glikokortykosteroidów (uwaga: zatwierdzone tylko w MPA i GPA):

Tydzień	Masa ciała [kg]		
	<50	50-75	>75
1*	50	60	75
2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6	7,5	10
15-18	5	5	7,5
19-52	5	5	5
>52	indywidualne zmniejszanie dawki	indywidualne zmniejszanie dawki	indywidualne zmniejszanie dawki

* Należy rozważyć stosowanie dożylnego metyloprednizolonu w dawce skumulowanej 1–3 g w dniach 1–3 u pacjentów z ciężko aktywną chorobą, w tym, ale nie wyłącznie, z zajęciem nerek z udokumentowanym eGFR <50 mL/min/1,73 m² i/lub rozlanym krwotokiem pęcherzykowym.

3 – Rozważ użycie RTX zamiast CYC u pacjentów (kobiet/mężczyzn) z potencjałem rozrodczym lub u pacjentów z wcześniejszym narażeniem na CYC przy indywidualnej kumulacyjnej dawce uznanej za związaną ze zwiększonym ryzykiem powikłań;

4 – Indywidualizowany czas trwania leczenia podtrzymującego;

5 – U pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie EGPA bez manifestacji zagrażających narządom w momencie nawrotu MEPO jest preferowane do utrzymania remisji, a AZA, MTX lub RTX mogą być używane jako alternatywy, jeśli MEPO jest nietolerowane lub nieskuteczne.

Indukcja remisji w przypadku aktywnej, ciężkiej choroby:

American College of Rheumatology (ACR) i Vasculitis Foundation (VF) z 2021 r. (ACR/VF 2021)

- Oświadczenie bez stopnia: U pacjentów z aktywną, ciężką EGPA można zalecić podanie GKS można zastosować dożylnie (i.v.) w pulsach lub doustnie (p.o.) w wysokich dawkach jako terapii początkowej [LoE: bardzo niskie];
- Oświadczenie bez stopnia: U pacjentów z aktywną, ciężką EGPA można zalecić podanie CYC lub RTX w celu indukcji remisji [LoE: bardzo niskie];
- Rekomendacja: U pacjentów z aktywną, ciężką EGPA warunkowo zalecamy leczenie CYC lub RTX zamiast MEP w celu indukcji remisji [LoE: niskie];

Indukcja remisji w przypadku aktywnej, nieciężkiej choroby:

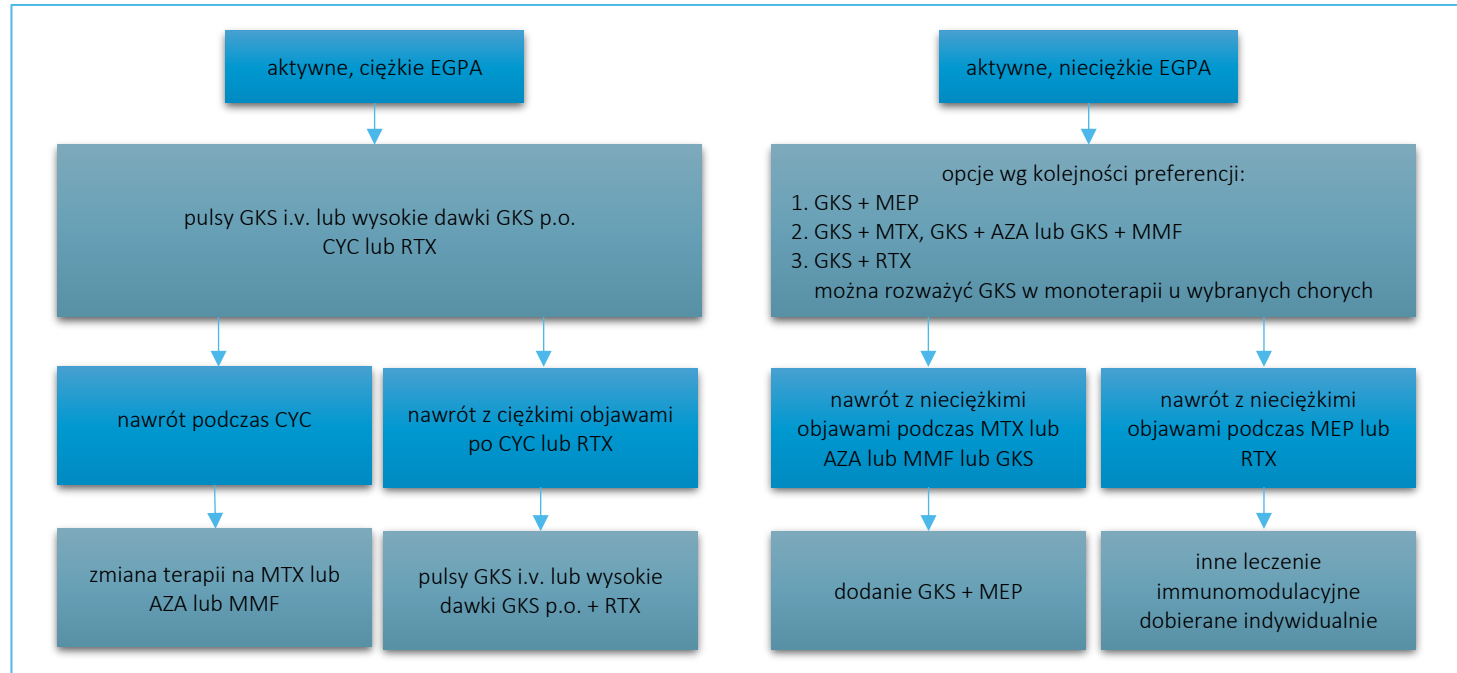
Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> Rekomendacja: U pacjentów z aktywną, nieciężką EGPA warunkowo zalecamy rozpoczęcie leczenia MEP i GKS zamiast MTX, AZA lub MMF i GKS [LoE: bardzo niskie do niskie]; Rekomendacja: U pacjentów z EGPA aktywną, nieciężką warunkowo zalecamy rozpoczęcie leczenia MTX, AZA lub MMF i GKS zamiast samych GKS [LoE: niskie]; Rekomendacja: U pacjentów z aktywną, nieciężką EGPA warunkowo zalecamy rozpoczęcie leczenia MTX, AZA lub MMF i GKS zamiast CYC lub RTX i GKS [LoE: bardzo niskie do niskie]; <p>Utrzymanie remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekomendacja: U pacjentów z ciężką EGPA, u których choroba weszła w remisję po terapii CYC warunkowo zalecamy leczenie MTX, AZA lub MMF zamiast RTX w celu utrzymania remisji [LoE: bardzo niskie]; Rekomendacja: U pacjentów z ciężką EGPA, u których choroba weszła w remisję warunkowo zalecamy leczenie MTX, AZA lub MMF zamiast MEP w celu utrzymania remisji [LoE: bardzo niskie]; Oświadczenie bez stopnia: Czas trwania terapii GKS w EGPA powinien być dostosowany do stanu klinicznego pacjenta, wartości i preferencji [LoE: bardzo niskie do niskie]; <p>Leczenie nawrotów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekomendacja: U pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z ciężkimi objawami po wcześniejszej udanej indukcji remisji CYC warunkowo zalecamy leczenie RTX zamiast CYC w celu ponownej indukcji remisji [LoE: bardzo niskie]; Rekomendacja: U pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z ciężkimi objawami po wcześniejszej udanej indukcji remisji RTX warunkowo zalecamy leczenie RTX zamiast zmiany na CYC w celu ponownej indukcji remisji [LoE: bardzo niskie]; Rekomendacja: U pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z nieciężkimi objawami (astma i/lub choroba zatok) podczas leczenia MTX, AZA lub MMF, warunkowo zalecamy dodanie MEP zamiast zmiany na inny lek [LoE: bardzo niskie]; Rekomendacja: U pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z nieciężkimi objawami (astma i/lub choroba zatok) podczas stosowania niskiej dawki GKS bez innej terapii, warunkowo zalecamy dodanie MEP zamiast dodania MTX, AZA lub MMF [LoE: bardzo niskie]; Rekomendacja: U pacjentów z EGPA i wysokim poziomem IgE, u których wystąpił nawrót z nieciężkimi objawami (astma i/lub choroba zatok) podczas leczenia MTX, AZA lub MMF, warunkowo zalecamy dodanie MEP zamiast dodania OMA [LoE: bardzo niskie]; <p>Inne rozważania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekomendacja: U pacjentów z nowo zdiagnozowaną EGPA przyjmujących inhibitory leukotrienów warunkowo zalecamy kontynuację inhibitorów leukotrienów zamiast ich odstawienia [LoE: bardzo niskie]; Oświadczenie bez stopnia: Stosowanie inhibitorów leukotrienów nie jest przeciwwskazane u pacjentów z EGPA z aktywną astmą i/lub chorobą zatok [LoE: bardzo niskie]; Rekomendacja: U pacjentów z EGPA warunkowo zalecamy wykonanie echokardiogramu w momencie diagnozy [LoE: bardzo niskie]; Rekomendacja: U pacjentów z EGPA warunkowo zalecamy stosowanie FFS do kierowania terapią [LoE: bardzo niskie]; Oświadczenie bez stopnia: U pacjentów z zaangażowaniem zatok w EGPA można rozważyć leczenie płukankami nosa i terapiami miejscowymi (np. antybiotyki, środki nawilżające i GKS) [LoE: bardzo niskie]; Rekomendacja: U pacjentów z EGPA otrzymujących CYC lub RTX warunkowo zalecamy przepisanie leków profilaktycznych w celu zapobiegania zapaleniu płuc <i>Pneumocystis jirovecii</i> [LoE: niskie];

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
---------------------------	----------------------------

Schemat 3. Kluczowe rekomendacje dot. terapii EGPA wg ACR/VF 2021 (ACR/VF 2021).

**Zalecenia dotyczące AAV, w tym EGPA****Indukcja remisji:**

- Zalecamy, aby GKS w połączeniu z CYC lub RTX były stosowane jako początkowe leczenie nowo rozpoznanego AAV [1B];

Kindney Disease Improving
Global Outcome (KDIGO) z
2021 r. (KDIGO 2021)

Czynniki brane pod uwagę przy wyborze CYC lub RTX jako leczenia początkowego opisano w tabeli poniżej:

RTX preferowany	CYC preferowany
<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież kobiety w wieku przed menopauzalnym i mężczyźni zainteresowani utrzymaniem płodności 	<ul style="list-style-type: none"> trudności w dostępie do RTX

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości
z zapaleniem naczyń (EGPA)

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> osłabione osoby w podeszłym wieku choroba nawrotowa PR3-ANCA
	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie kłębuszkowe zapalenie nerek (kreatynina w osoczu >4 mg/dl [354 mmol/l), skojarzenie dwóch pulsów CYC i.v. z RTX może być rozważone

Czynniki brane pod uwagę przy wyborze drogi podania CYC przedstawiono w tabeli poniżej:

CYC i.v.	CyC p.o.
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci otrzymujący już pośrednie skumulowane dawki CYC pacjenci z niższymi wartościami liczby białych krwinek w przypadku braku utrudnionego dostępu do ośrodka z możliwością podania i.v. podejrzewane są kłopoty z <i>adherence</i> 	<ul style="list-style-type: none"> istotnym czynnikiem jest koszt w przypadku utrudnionego dostępu do ośrodka z możliwością podania i.v. brak kłopotów z <i>adherence</i>
<ul style="list-style-type: none"> Należy przerwać terapię immunosupresyjną po 3 miesiącach u pacjentów pozostających na dializach i którzy nie mają żadnych pozanerkowych manifestacji choroby; 	

Zalecenia dotyczące stopniowego zmniejszania dawki glikokortykosteroidów są przedstawiono w tabeli poniżej.

Tydzień	Masa ciała [kg]		
	<50	50-75	>75
1	50	60	75
2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6	7,5	10
15-18	5	5	7,5
19-52	5	5	5
>52	w lokalnej praktyki		

- Po indukcji CYC doustny prednizolon powinien być zredukowany do dawki 5 mg/dzień w ciągu 6 miesięcy. Po indukcji RTX prednizolon można odstawić do 6 miesięcy. Dawka doustnego prednizolonu wynosi 1 mg/kg/dzień przez pierwszy tydzień, a następnie stosuje się zaplanowane zmniejszanie dawki. Metylprednizolon dożylnie jest szeroko stosowany początkowo u pacjentów z cięższymi objawami, w dawce 1-3 g łącznie. To podejście nie jest oparte na dowodach naukowych i prawdopodobnie przyczynia się do toksyczności GKS;

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie				
	<ul style="list-style-type: none"> Zalecenia dotyczące dawkowania immunosupresantów są przedstawiono w tabeli poniżej: 				
	CYC p.o.	CYC i.v.	RTX	RTX i CYC i.v.	MMF
	2 mg/kg/dzień przez 3 mies., kontynuować w celu kontroli aktywności choroby przed okres maksymalnie 6 mies.	15 mg/kg w tygodniach 0, 2, 4, 7, 10, 13 (16, 19, 21, 24 jeśli to konieczne)	375 mg/m ² /tydzień × 4 tyg. lub RTX 1 g w tygodniach 0 i 2	RTX 375 mg/m ² /tydzień × 4 tyg., z CYC i.v. 15 mg/kg w tygodniach 0 i 2 lub RTX 1 g w tygodniach 0 i 2 z CYC 500 mg/2 tygodnie × 6	2 000 mg/dzień (dawka podzielona), może być zwiększona do 3 000 mg/dzień w przypadku słabej odpowiedzi na leczenie
	zmniejszenie dawki z uwagi na wiek: - 60 lat: 1,5 mg/kg/dzień - 70 lat: 1,0 mg/kg/dzień - zmniejszenie o 0,5 mg/kg /dzień dla GFR <30 ml/min/1,73 m ²	zmniejszenie dawki z uwagi na wiek: -- 60 lat: 12,5 mg/kg - 70 lat: 10 mg/kg - zmniejszenie o 2,5 mg/kg /dzień dla GFR <30 ml/min/1,73 m ²			
	<ul style="list-style-type: none"> Należy rozważyć plazmaferezę u pacjentów z ciężką chorobą nerek z SCr >5,7 mg/dl (500 mmol/l) wymagających dializ lub z szybko rosnącym SCr, oraz u pacjentów z rozlanym krwotokiem pęcherzykowym, którzy mają hipoksemię; 				
	Leczenie podtrzymujące:				
	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się leczenie podtrzymujące RTX lub AZA i GKS w niskich dawkach [1C]; Po leczeniu indukcyjnym CYC można zastosować zarówno AZA i GKS w niskich dawkach jak i RTX. Po indukcji RTX leczenie podtrzymujące jest wymagane u większości pacjentów; Optymalny czas trwania terapii podtrzymujące AZA i GKS nie jest znany, ale powinien się mieścić w zakresie od 18 miesięcy do 4 lat po indukcji remisji. Również w przypadku RTX stosowanego w leczeniu podtrzymującym nie jest znany optymalny czas terapii, jednak dotychczas przeprowadzone badania oceniały podanie w okresie 18 miesięcy po uzyskaniu remisji; Nie ma uzasadnienia dla rutynowego kojarzenia RTX z GKS p.o lub z innymi doustnymi lekami immunosupresyjnymi; W momencie, gdy rozważa się przerwanie leczenia podtrzymującego należy wziąć pod uwagę ryzyko nawrotu, a pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności obserwacji czy objawy nawracają; Zastosowanie MTX w leczeniu podtrzymującym może być rozważone w przypadku, gdy w indukcji stosowano MTX lub gdy AZA lub MMF nie są tolerowane, ale nie w przypadkach, gdy GFR <60 ml/min/1,73 m²; 				
	Czynniki brane pod uwagę przy wyborze RTX lub AZA jako leczenia podtrzymującego omówiono w tabeli poniżej.				
	RTX preferowany			AZA preferowana	
	<ul style="list-style-type: none"> choroba nawrotowa PR3-ANCA osłabione osoby w podeszłym wieku w przypadkach, gdy szczególnie istotne jest zmniejszenie zużycia GKS nadwrażliwość na AZA 			<ul style="list-style-type: none"> niskie wyjściowe wartości IgG <300 mg/dl po ekspozycji na WZW B (dodatknie HbsAg) trudności w dostępie do RTX 	
	<ul style="list-style-type: none"> Zalecenia dotyczące dawkowania i czasu trwania leczenia podtrzymującego są przedstawiono w tabeli poniżej: 				

Fasenra® (benralizumab)

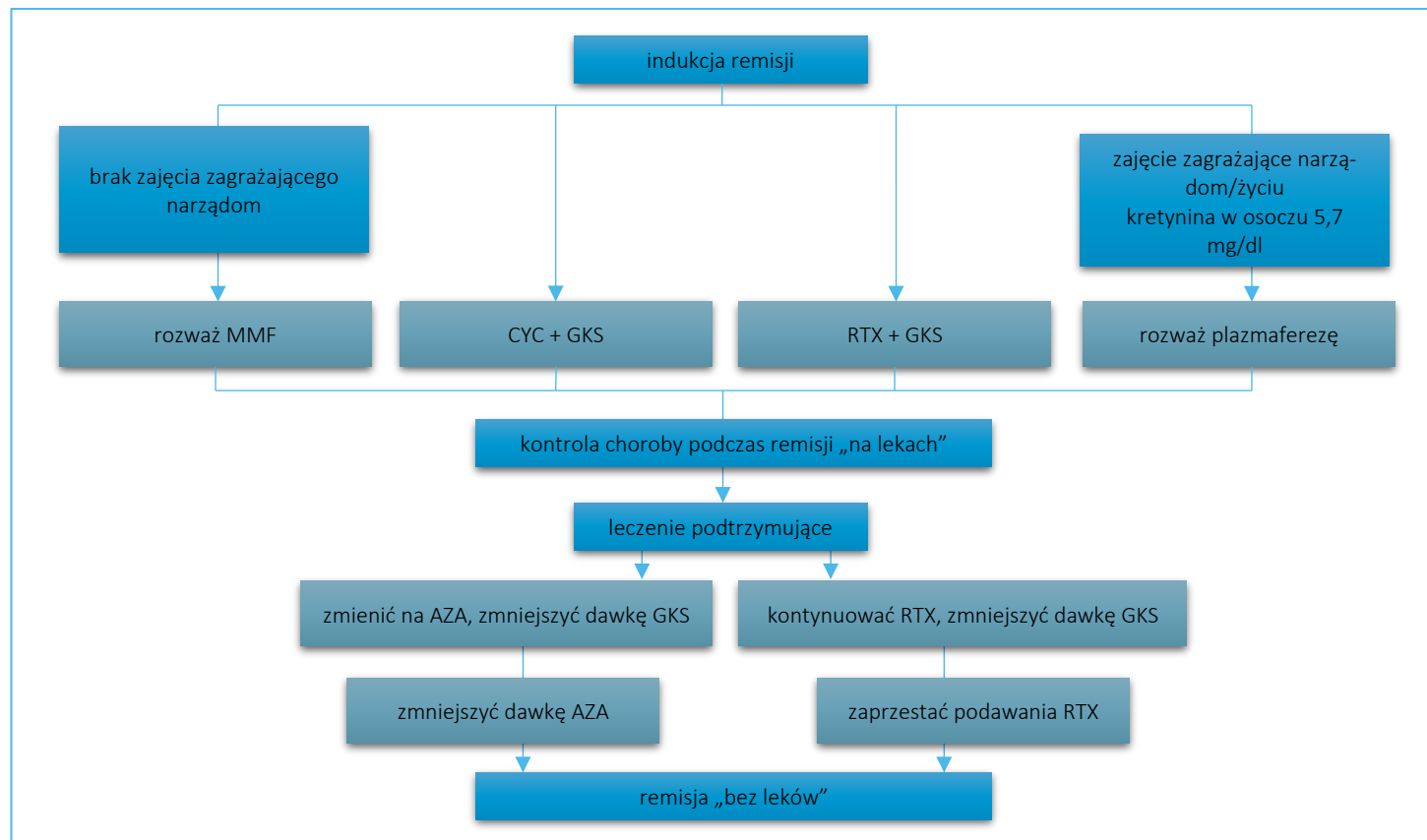
w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie		
	RTX	AZA	MMF
	protokoły dawkowania 1. 500 mg x 2 w momencie remisji całkowitej i 500 mg w miesiącach 6, 12 i 18 po niej (wg badania MAINRITSAN) lub 2. 1000 mg w infuzji po indukcji remisji i w miesiącach 4, 8, 12 i 16 po pierwszej infuzji (wg badania RITAZERM)	1,5-2 mg/kg/dzień w momencie remisji całkowitej do 1 roku po diagnozie, a następnie zmniejszenie o 25 mg co 3 miesiące rozszerzenie podawania AZA w momencie remisji całkowitej do 4 lat po diagnozie; rozpocząć od 1,5-2 mg/kg/dzień przez 18-24 miesiące, a następnie zmniejszać do dawki 1 mg/kg/dzień do 4 lat po diagnozie, a następnie zmniejszać o 25 mg co 3 miesiące podawanie GKS powinno być kontynuowane w dawce 5-7,5 mg/dzień przez 2 lata, a następnie powoli zmniejszane o 1 mg co 2 miesiące	2 000 mg/dzień (dawka podzielona) w momencie remisji całkowitej przez 2 lata
	<p>Nawrót i choroba oporna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z nawrotem choroby (zagrożającej narządom lub życiu) powinni zostać poddani ponownej indukcji, z preferowanym zastosowaniem RTX. • Choroba oporna może być leczona poprzez zwiększanie dawek GKS (i.v. lub p.o.), poprzez dodanie RTX jeśli w ramach indukcji stosowano CYC i <i>vice versa</i>. Można również rozważyć plazmaferezę; • W przypadku rozlanego krwawienia pęcherzykowego z hipoksemią, należy rozważyć plazmaferezę w połączeniu z GKS oraz CYC lub RTX; <p>Przeszczepienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeszczepienie należy opóźnić do czasu, gdy pacjent jest w remisji całkowitej przez co najmniej 6 miesięcy. stwierdzenie obecności ANCA nie powinno opóźniać przeszczepienia. 		

Organizacja, rok (źródło)

Rekomendowane postępowanie

Schemat 4. Algorytm leczenia AAV wg KDIGO 2021 (KDIGO 2021).



AZA – azatiopryna; **BEN** – benralizumab; **CYC** – cyklofosfamid; **EGPA** – eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (z ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*); **EULAR** – European League Against Rheumatism; **GKS** – glikokortykosteroid(y); **GoR** – stopień rekomendacji (z ang. *grade of recommendation*); **LEF** – leflunomidu; **LoA** – poziom zgodności ekspertów (z ang. *level of agreement*); **LoE** – poziom dowodów naukowych (z ang. *level of evidence*); **MEP** – mepolizumab; **MMF** – mykofenolan mofetylu; **MTX** – metotreksat; **OMA** – omalizumab; **RTX** – rytuksymab

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

2.8.2 Finansowanie leczenia

Analiza wytycznych klinicznych wskazuje, że w leczeniu EGPA stosowane są przede wszystkim GKS podawane w postaci pulsów dożylnie lub w postaci doustnej. Mogą one być kojarzone z cyklofosfamidem, azatiopryną, metotreksatem, mykofenolanem mofetylu, rytuksymabem lub lekiem biologicznym, mepolizumabem. Warto przy tym zauważyć, że leki te, poza mepolizumabem, są stosowane w leczeniu chorych na EGPA poza zakresem wskazań rejestracyjnych, jako element postępowania objawowego a ich zastosowanie związane jest z występowaniem licznych zdarzeń niepożądanych i powikłań odległych.

Mepolizumab jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu astmy w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy [ICD-10: J45, J82]” (MZ 17/06/2024). Trwa również proces refundacyjny dla mepolizumabu w leczeniu chorych na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (poszerzenie programu lekowego B.44)². Pozostałe substancje stosowane w leczeniu EGPA udostępniane są w refundacji aptecznej i katalogu chemioterapii (rytuksymab), jednak wyłącznie MMF jest finansowany w zakresie wskazania pozarejestracyjnego zapalenie naczyń, a niektóre GKS w leczeniu astmy oskrzelowej.

Tabela 17. Status rejestracyjny i refundacyjny leków wskazanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w leczeniu EGPA.

Grupa limitowa	Produkt leczniczy*	Rejestracja w EGPA? [^]	Refundacja w EGPA? [*]
81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego	Diprophos	NIE, ale rej. m.in. w przewlekłej astmie oskrzelowej	NIE, ale ref. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	Demezón, Dexamethasone Krka, Pabi-Dexamethason	NIE, ale rej. m.in. w sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania GKS celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej	NIE, ale ref. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon	Meprelon, Solu-Medrol	NIE, ale rej. m.in. w astmie oskrzelowej	NIE, ale ref. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	Depo-Medrol, Depo-Medrol z Lidokainą	NIE, ale rej. m.in. w astmie oskrzelowej	NIE, ale ref. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	Medrol, Meprelon, Metypred	NIE, ale rej. m.in. w astmie oskrzelowej	NIE, ale ref. we wszystkich zarejestrowanych

² <https://www.rynekzdrowia.pl/choroby-rzadkie/Rzadkie-choroby-eozynofilowe-Wiceminister-Milkowski-o-refundacji-nowych-lekow,257689,1024.html>; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8383-33-2024-zlc>

Grupa limitowa	Produkt leczniczy*	Rejestracja w EGPA?^	Refundacja w EGPA?*
			wskazaniach na dzień wydania decyzji
82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	Encortolon, Predasol	NIE, ale rej. m.in. w astmie oskrzelowej	NIE, ale ref. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	Encorton	NIE, ale rej. m.in. w astmie oskrzelowej	NIE, ale ref. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	Polcortolon	NIE	NIE
82.7, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - hydrokortyzon	Hydrocortisonum-SF	NIE	NIE
120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	Ebetrexat, Metex, Methofill, Methofill SD, Namaxir, Trexan Neo, Tullex,	NIE	NIE
134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	CellCept, Mycofit, Mycopheno-late mofetil Sandoz, Myfenax,	NIE	NIE, ale ref. w zakresie wskazania pozarejestrowanego zapalenie naczyń
117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	Endoxan	NIE	NIE
140.0, Leki przeciw-nowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Azathioprine VIS, Imuran	NIE	NIE
1035.0, Rituximabum	MabThera	NIE	NIE
1167.0, Mepolizumab	Nucala	TAK	W trakcie ^{&}

* produkty lecznicze i ich status refundacji w leczeniu EGPA zidentyfikowane w oparciu o Obwieszczenie MZ 17/06/2024;

^ w oparciu o aktualne na dzień 29.07.2024 r. ChPL zamieszczone na portalu EMA lub <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

& <https://www.rynekzdrowia.pl/choroby-rzadkie/Rzadkie-choroby-eozynofilowe-Wiceminister-Milkowski-o-refundacji-nowych-lekow,257689,1024.html>; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8383-33-2024-zlc>

2.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

W diagnozowaniu, leczeniu i zarządzaniu EGPA nadal występuje wiele wyzwań (*Watanabe 2023*). EGPA jest rzadką, wysoce heterogenną chorobą, co sprawia, że wciąż istnieją duże luki w wiedzy na temat jej patogenezы i co utrudnia jej diagnozowanie i prowadzenie badań klinicznych (*Wechsler 2023*).

Pomimo wysokiej różnorodności objawów to astma stanowi główne obciążenie dla pacjentów nawet po otrzymaniu diagnozy EGPA i leczenia (*Berti 2020, Cottin 2016*), a u znacznej części (43–75%) pacjentów z EGPA astma jest uważana za „ciężką” (*Berti 2020, Cottin 2016, Durel 2016, Sable-Fourtassou 2005, Schroeder 2019*). Ciężka astma może być zagrażająca życiu, znacząco obniżać jakość życia i zazwyczaj wymaga długoterminowego leczenia GKS p.o., z towarzyszącymi toksycznościami związanymi z leczeniem. Średni czas od wystąpienia astmy do diagnozy EGPA wynosi 7,1–11,8 lat, co obrazuje trudności

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

w osiągnięciu szybkiej diagnozy i odpowiedniego leczenia. Istotne są także powszechne manifestacje ze strony nosa, gardła i uszu, w tym polipy nosa, które mogą powodować nawracające infekcje zatok i mogą wymagać chirurgicznego usunięcia (*Cottin 2016*). Objawy neurologiczne, jak neuropatia obwodowa, dotyczą większości pacjentów, powodując ból neuropatyczny oraz deficyty sensoryczne i motoryczne. Główne manifestacje kardiologiczne u pacjentów obejmują kardiomiopatię, zapalenie osierdzia i zapalenie mięśnia sercowego, które są związane z gorszym rokowaniem i zwiększonym ryzykiem śmiertelności (*Cereda 2017, Comarmond 2013, Zampieri 2021*). Pacjenci doświadczają szeregu innych objawów, w tym chorób nerek, takich jak kłębuszkowe zapalenie nerek, schorzeń przewodu pokarmowego, takich jak ból brzucha, krwawienie i zapalenie jelita grubego, objawów skórnych, w tym plamicy, guzków podskórnych i pokrzywki, oraz ogólnoustrojowych objawów, takich jak utrata masy ciała, zmęczenie, gorączka i ból (*Cler 2024*).

Historycznie EGPA była niemal zawsze śmiertelna i dopiero wprowadzenie kortykosteroidów zredukowało wysoki wskaźnik śmiertelności (*Lanham 1984, Masi 1990*) jednak śmiertelność jest nadal wyższa niż w populacji ogólnej (*Ahn 2022, Hazebroek 2015*). Przez wiele lat to właśnie systemowe kortykosteroidy były podstawą standardu opieki nad chorymi na EGPA (*Wechsler 2023*). Wciąż jednak nie zostało ustalone optymalne dawkowanie początkowe GKS jak również optymalne metody zmniejszania ich dawek u chorych na EGPA (*Watanabe 2023*), co skutkuje wysoką skumulowaną ekspozycją na tą grupę substancji, stanowiąc dodatkowe źródło zachorowalności (*Wechsler 2023*). Dodatkowo, pomimo, że u części pacjentów remisję można osiągnąć za pomocą samych GKS p.o., dla EGPA charakterystyczne są częste nawroty choroby lub nawet oporność na leczenie, co wymaga dodania do schematu leczenia kolejnych leków i intensyfikacji terapii immunosupresyjnej. Warto przy tym zauważyć, że leki te są stosowane w leczeniu chorych na EGPA poza zakresem wskazań rejestracyjnych, jako element postępowania objawowego a ich zastosowanie związane jest z występowaniem licznych zdarzeń niepożądanych i powikłań odległych. Tak rozumiana toksyczność związana z leczeniem jest znaczącym obciążeniem dla pacjentów z EGPA (*ACR/VF 2021, Emmi 2023, EULAR 2022, Groh 2015*). Przewlekłe stosowanie doustnych GKS wiąże się z ryzykiem infekcji oportunistycznych, takich jak zapalenie płuc, oraz rozwojem chorób współistniejących, takich jak cukrzyca, osteoporoza, choroby sercowo-naczyniowe, choroby nerek, otyłość i zaburzeń psychicznych, takich jak lęk i depresja (*Price 2018, Volmer 2018*). Również inne immunosupresanty wiążą się z poważnym ryzykiem infekcji, zwłaszcza zapalenia płuc (*ACR/VF 2021, Emmi 2023, EULAR 2022, Groh 2015*), a stosowanie cyklofosfamid zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów, niewydolności szpiku kostnego i toksyczności gonadalnej (*EULAR 2022, Wechsler 2023*). Współczesne

dane wskazują, że powikłania związane z leczeniem, głównie infekcje, są wiodącą przyczyną wczesnej śmiertelności (w ciągu 1 roku od diagnozy) u pacjentów z AAV (*Little 2010*).

Charakterystyczne dla chorych na EGPA jest więc wysokie obciążenie chorobą i złe rokowania, wynikające zarówno z powikłań związanych z chorobą, jak i toksyczności związanej z leczeniem immunosupresyjnym (*ACR/VF 2021, Emmi 2023, EULAR 2022, Groh 2015*). Szerokie spektrum objawów i ich duże nasilenie powoduje, że chorzy na EGPA charakteryzują się istotnie obniżoną jakością życia, a podejmowanie przez nich codziennych aktywności i pracy zawodowej jest znacznie utrudnione lub wręcz niemożliwe. Zachorowanie na EGPA wiąże się więc nie tylko z wysokimi kosztami ekonomicznymi związanymi z leczeniem i opieką nad chorymi, ale również z wysokimi kosztami społecznymi.

Celem „nowoczesnego” leczenia przyczynowego pacjentów z EGPA jest kontrola aktywnego zapalenia i supresja odpowiedzi immunologicznej w celu wywołania długotrwałej remisji i zapobiegania nawrotom choroby, z jednoczesną minimalizacją stosowanej dawki GKS i toksyczności leków. Potwierdzoną w wiarygodnych badaniach klinicznych skuteczności kliniczną u chorych na EGPA mają dwa leki biologiczne – mepolizumab oraz benralizumab.

Udostępnienie chorym na EGPA benralizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczenia tej grupy chorych, zgodną z obecnym stanem wiedzy. Benralizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem IL-5 i bezpośrednio oraz szybko depletuje eozynofile we krwi. W badaniu rejestracyjnym *MANDARA* ponad połowa pacjentów, którzy otrzymali benralizumab, osiągnęła remisję, definiowaną jako brak aktywności choroby i dawka doustnych GKS ≤ 4 mg/dzień. U chorych osiągnięto również redukcję dawki doustnych GKS (zarówno dawki całkowitej, jak i $\geq 50\%$ redukcję od stanu wyjściowego). Odnotowano również ogólną poprawę HRQoL, kontroli astmy i objawów polipów nosa. Benralizumab był dobrze tolerowany u pacjentów z EGPA i wykazał profil bezpieczeństwa zgodny z znanym profilem bezpieczeństwa benralizumabu obserwowanym w poprzednich badaniach nad astmą.

3 Opis ocenianej interwencji – Fasentra® (benralizumab)

Benralizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się swoiście z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5R α), i bezpośrednio oraz szybko depletuje eozynofile we krwi (*ChPL Fasentra 2024*).

Produkt leczniczy Fasentra® jest zarejestrowany 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 β -mimetykami (*ChPL Fasentra 2024*). W oparciu o wyniki badania MANDARA rozszerzone wskazanie rejestracyjne dla leku Fasentra obejmuje dorosłych pacjentów z aktywną postacią EGPA.

Zalecane dawkowanie dla chorych na EGPA to 30 mg benralizumabu podawanego podskórnie (s.c.) Q4W, zgodnie ze schematem dawkowania stosowanym w badaniu MANDARA. Dawkowanie to jest intensywniejsze w porównaniu z zalecanym i zarejestrowanym do stosowania u chorych na astmę (30 mg Q4W przez pierwsze 3 iniekcje a potem Q8W) co wynika z cięższego przebiegu EGPA (*Wechsler 2024*).

3.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Fasenra® z dnia 06.06.2024 r. (*ChPL Fasenra 2024*).

Tabela 18. Opis ocenianej interwencji – Fasenra® (benralizumab).

Charakterystyka produktu leczniczego – Fasenra® (benralizumab)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	EU/1/17/1252/001 1 ampułko-strzykawka EU/1/17/1252/002 1 wstrzykiwacz
	Daty
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2022 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 06 czerwca 2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna
	Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych
	Kod ATC
	R03DX10
	Dostępne preparaty
	Fasenra 30 mg roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne ampułko-strzykawka (szklana) 1 ml (30 mg/ml) 1 ampułko-strzykawka Fasenra 30 mg roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne ampułko-strzykawka (szklana) we wstrzykiwacza 1 ml (30 mg/ml) 1 wstrzykiwacz
	<u>Właściwości farmakodynamiczne</u>
	Mechanizm działania
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Benralizumab jest humanizowanym, defukozylowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) skierowanym przeciwko eozynofilom. Wiąże się on swoiście z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5R α). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofilów i bazofilów. Brak fukozy w domenie Fc benralizumabu skutkuje wysokim powinowactwem do receptorów Fc γ R1/3 na immunologicznych komórkach efektorowych, np. komórkach NK (ang. <i>natural killer</i>). Prowadzi to do apoptozy eozynofilów i bazofilów w mechanizmie wzmożonej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ang. <i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i> , ADCC), co łagodzi zapalenie eozynofilowe.

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Charakterystyka produktu leczniczego – Fasenna® (benralizumab)

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na eozynofile we krwi

Leczenie benralizumabem prowadzi do niemal całkowitej deplekcji eozynofiliów we krwi w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki, która utrzymuje się przez całe leczenie. Deplekcji eozynofiliów we krwi towarzyszy zmniejszenie ilości białek ziarnistości eozynofiliów (*eosinophil granule protein*) neurotoksyny eozynofilowej (*eosinophil derived neurotoxin*, EDN) w surowicy oraz białka kationowego eozynofiliów (ang. *eosinophil cationic protein*, ECP), a także zmniejszenie liczby bazofilów we krwi.

Wpływ na eozynofile w błonie śluzowej dróg oddechowych

Wpływ benralizumabu na eozynofile w błonie śluzowej dróg oddechowych pacjentów z astmą z podwyższoną liczbą eozynofiliów w płwocinie (co najmniej 2,5%) oceniano w 12-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym I fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym benralizumab podawano podskórnie w dawce 100 lub 200 mg. W tym badaniu mediana zmniejszenia liczby eozynofiliów w błonie śluzowej dróg oddechowych w porównaniu z wartością początkową wyniosła 96% w grupie leczonej benralizumabem w porównaniu ze zmniejszeniem o 47% w grupie placebo ($p=0,039$).

Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne benralizumabu były proporcjonalne do dawki u pacjentów z astmą, po podaniu podskórnym, w zakresie dawek od 2 do 200 mg.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z astmą, okres półtrwania w fazie wchłaniania wyniósł 3,5 dnia. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacowana całkowita biodostępność wyniosła około 59% i nie obserwowano klinicznie istotnych różnic we względnej biodostępności po podaniu w brzuch, udo lub górną część ramienia.

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej objętość dystrybucji benralizumabu w kompartmentcie centralnym i obwodowym wyniosła odpowiednio 3,1 l i 2,5 l dla osoby o masie 70 kg.

Metabolizm

Benralizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, rozkładanym przez enzymy proteolityczne obecne w całym organizmie; ich występowanie nie jest ograniczone do tkanki wątrobowej.

Eliminacja W

w analizie farmakokinetyki populacyjnej benralizumab wykazywał farmakokinetykę liniową i brak jest dowodów na szlak klirensu zależny od receptorów docelowych. Szacowany klirens ogólnoustrojowy benralizumabu wyniósł 0,29 l/dobę. Po podaniu podskórnym okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł około 15,5 dnia.

Specjalne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat): Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek nie wpływa na klirens benralizumabu. Brak jest jednak dostępnych danych u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Charakterystyka produktu leczniczego – Fasenna® (benralizumab)

	<p><i>Dzieci i młodzież:</i> Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej i danych z badania klinicznego stwierdzono, że właściwości farmakokinetyczne benralizumabu u dzieci i młodzieży w wieku 6 do 17 lat odpowiadały właściwościom farmakokinetycznym u dorosłych po uwzględnieniu masy ciała, jeśli ma to zastosowanie (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><i>Płeć, rasa:</i> Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że płeć i rasa nie miały istotnego wpływu na klirens benralizumabu.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek:</i> Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na benralizumab. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens benralizumabu był porównywalny u pacjentów z wartościami klirensu kreatyniny od 30 do 80 ml/min i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Istnieją ograniczone dane na temat stosowania produktu u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min; jednak benralizumab nie jest usuwany przez nerki.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby:</i> Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na benralizumab. Przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane w drodze metabolizmu wątrobowego; nie oczekuje się, aby zmiana czynności wątroby wpływała na klirens benralizumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że początkowa wartość biomarkerów czynności wątroby (AlAT, AspAT i bilirubiny) nie miały klinicznie istotnego wpływu na klirens benralizumabu.</p> <p><i>Interakcje:</i> Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że produkty lecznicze często podawane równocześnie (montelukast, paracetamol, inhibitory pompy protonowej, antybiotyki makrolidowe i teofilina/aminofilina) nie wpływały na klirens benralizumabu u pacjentów z astmą.</p>
<p>Wskazanie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy Fasenna 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 β-mimetykami (patrz punkt 5.1 ChPL).
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. W przypadku pominięcia wstrzyknięcia w zaplanowanym dniu podania leku, należy jak najszybciej wznowić jego podawanie według ustalonego schematu leczenia; nie wolno podawać podwójnej dawki leku.</p> <p>Produkt leczniczy Fasenna jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Decyzję o kontynuacji leczenia należy podejmować przynajmniej raz w roku na podstawie stopnia nasilenia choroby, kontroli zaostrzeń i liczby eozynofili w krwi.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku:</u> Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby:</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fasenna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do 17 lat. Aktualne ograniczone dane, które dotyczą dzieci w wieku od 6 do 11 lat i młodzieży w wieku 12 do 17 lat przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fasenna u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.</p> <p>Sposób podawania</p>

Fasenna® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Charakterystyka produktu leczniczego – Fasenna® (benralizumab)

<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Ten produkt leczniczy jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym. Produkt leczniczy należy wstrzykiwać w udo lub brzuch. Jeśli wstrzyknięcie wykonuje fachowy pracownik służby zdrowia lub opiekun, produkt można również wstrzyknąć w górną część ramienia.</p> <p>Produktu leczniczego nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których występuje bolesność, stłuczenie, rumień lub stwardnienie skóry.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Identyfikowalność: W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Zaostrzenia astmy: Produktu leczniczego Fasenna nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia objawy astmy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nasilą się, należy zasięgnąć porady lekarskiej.</p> <p>Kortykosteroidy: Nie zaleca się nagłego przerywania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Fasenna. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów, powinno ono odbywać się stopniowo i pod nadzorem lekarza prowadzącego.</p> <p>Reakcje nadwrażliwości: Po podaniu benralizumabu występowały ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, pokrzywka grudkowa, wysypka) (patrz punkt 4.8 ChPL). Wymienione reakcje mogą wystąpić w ciągu kilku godzin po podaniu produktu, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. występowały po kilku dniach). Czynnikiem ryzyka anafilaksji po podaniu produktu Fasenna może być występowanie w wywiadzie anafilaksji niezwiązanej z benralizumabem (patrz punkt 4.3 ChPL). Zgodnie z praktyką kliniczną, po podaniu produktu Fasenna należy przez odpowiednio długi czas monitorować stan pacjentów. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy na stałe przerwać podawanie produktu leczniczego Fasenna i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p>Zakażenia pasożytnicze (pasożyty jelitowe): Eozynofile mogą brać udział w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. Pacjenci z rozpoznanymi zakażeniami pasożytami jelitowymi zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy benralizumab wpływa na odpowiedź pacjenta na zakażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z zakażeniami pasożytami jelitowymi obecnymi przed rozpoczęciem leczenia benralizumabem, należy zastosować leczenie przeciwpasożytnicze. Jeżeli do zarażenia pasożytniczego dojdzie w trakcie leczenia i pacjent nie odpowiada na leczenie przeciwpasożytnicze, leczenie benralizumabem należy przerwać do czasu ustąpienia zakażenia.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Fasenna powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu ciężkiej astmy.</p> <p>Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięcia podskórnego oraz pouczeniu o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4 ChPL) pacjenci bez anafilaksji w wywiadzie i ich opiekunowie mogą podawać produkt leczniczy Fasenna, jeśli lekarz prowadzący uzna to za właściwe, a w razie konieczności będzie prowadził obserwację medyczną pacjenta. Samodzielne podanie produktu należy rozważyć jedynie u pacjentów poprzednio leczonych produktem Fasenna.</p>

Fasenna® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Fasentra jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy [ICD-10: J45, J82]” (MZ 17/06/2024).

Tabela 19. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji – benralizumab (MZ 17/06/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Benralizumab	Fasentra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	1 amp.-strz. a 1 ml	05000456031516	1199.0, Benralizumab	8 605,67	9 294,12	9 851,77	9 851,77	B.44.	bezpłatny	0
Benralizumab	Fasentra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	1 wstrzykiwacz a 1 ml	05000456059213	1199.0, Benralizumab	8 605,67	9 294,12	9 851,77	9 851,77	B.44.	bezpłatny	0

Fasentra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

4 Wybór populacji docelowej

Wnioskowana populacja docelowa dla leku Fasentra obejmuje chorych spełniających następujące kryteria:

- 8) wiek 18 lat i więcej;
- 9) rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, w tym kryteriami klasyfikacyjnymi wg ACR/EULAR;
- 10) aktywna postać EGPA (BVAS > 0) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR:
 - a) *postać nawracająco-ustępująca* definiowana jako co najmniej jeden nawrót choroby (BVAS > 0), pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, w tym glikokortykosteroidów w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatiopryny lub metotreksatu lub mykofenolanu mofetylu,
lub
 - b) *postać oporna na leczenie* definiowana jako:
 - i) brak uzyskania co najmniej remisji choroby (BVAS = 0 przy jednocześnie przyjmowanej dawce glikokortykosteroidów <7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, w tym glikokortykosteroidów w rekomendowanych dawkach w postaci doustnej lub dożylniej oraz co najmniej jednego leku cytotoksycznego lub immunosupresyjnego lub biologicznego, jak cyklofosfamid lub azatiopryna lub metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub rytuksymab,
lub
 - ii) nawrót choroby (BVAS > 0) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, w tym glikokortykosteroidy w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatioprynę lub metotreksat lub mykofenolan mofetylu, w przypadku zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów do <7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon;
- 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- 12) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego;

- 13) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;
- 14) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Fasentra® nie był poddawany ocenie przed AOTMiT we wskazaniu do leczenia EGPA.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Fasentra® w leczeniu EGPA przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania benralizumabu w leczeniu EGPA odnaleziono na stronie NICE (*NICE 2024*). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2024 r.

Tabela 21. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Fasentra® w leczeniu EGPA.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>		oczekuje na rozpoczęcie oceny	Wskazanie: w skojarzeniu z GKS w leczeniu opornej/nawrotowej EGPA. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na portal NICE, Wnioskodawca poinformował, że rozpoczęcie prac nad projektem możliwe będzie we wrześniu 2024 r. (NICE 2024).
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)</i>	–	–	–
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	–	–	–
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	–	–	–
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	–	–	–
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</i>	–	–	–
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)</i>			
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	–	–	–
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	–	–	–

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że obecnie za standard postępowania w leczeniu aktywnej (nawracająco-ustępującej lub odpornej na leczenie) postaci EGPA uważa się leczenie biologiczne z zastosowaniem MEP, dodanego do aktualnego schematu postępowania (Emmi 2023, EULAR 2022). Możliwe jest również wyłączenie zwiększenie dawek GKS (i/lub rozpoczęcie/zwiększenie dawek leczenia immunosupresyjnego), jednak obecnie uważa się, że ich stosowanie, *de facto* poza zakresem ich wskazań rejestracyjnego, przyczynia się do zwiększania obciążenia chorobą i występowania licznych zdarzeń niepożądanych i powikłań odległych (ACR/VF 2021, Emmi 2023, EULAR 2022), a w konsekwencji jest przyczyną pogorszenia rokowania tej grupy chorych i zwiększonej śmiertelności pacjentów (Little 2010).

Obecnie w warunkach polskich pacjenci z aktywną postacią EGPA wymagający leczenia biologicznego z powodu choroby nawracająco-ustępującej lub odpornej na leczenia mają dostęp do leczenia mepolizumabem w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych. Zgodnie z [REDACTED]

[REDACTED]. Oba leki biologiczne – mepolizumab i benralizumab są zarejestrowane i będą stosowane w tej samej populacji chorych na nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie EGPA (ChPL Nucale 2024). Z tego powodu mepolizumab można uznać za refundowany komparator dla benralizumabu. Dodatkowo w związku z trwającym procesem refundacyjnym dla mepolizumabu w leczeniu chorych na eozynofilową ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (poszerzenie programu lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką

postacią astmy [ICD-10: J45, J82]”³ należy przypuszczać, że w chwili rozpoczęcia procesu oceny dla leku Fasentra® w docelowej populacji chorych na EGPA rozpoczęta już będzie pełna refundacja mepolizumabu (nie tylko w ramach wniosków RDTL). Wobec powyższego tym bardziej należy uznać za zasadne uwzględnienie mepolizumabu jako komparatora dla benralizumabu we wnioskowanym wskazaniu.

³ <https://www.rynekzdrowia.pl/choroby-rzadkie/Rzadkie-choroby-eozynofilowe-Wiceminister-Milkowski-o-refundacji-nowych-lekow,257689,1024.html>; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8383-33-2024-zlc>

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Podstawowym celem leczenia EGPA jest uzyskanie remisji, co oznacza ustąpienie objawów choroby (w przypadku układowych zapaleń naczyń aktywność choroby mierzona jest skalą *Birmingham Vasculitis Activity Score* – BVAS, gdzie wyższe wyniki świadczą o większej aktywności), przy braku stosowania wysokich dawek GKS. Remisja jest definiowana zatem, jako brak aktywności choroby – BVAS = 0 i dawki GKS ≤ 4 mg/dziennie lub zgodnie z kryteriami EULAR, jako uzyskanie wyniku BVAS = 0 i dawki GKS $\leq 7,5$ mg/dziennie. Istotnym parametrem jest również ocena **czasu trwania remisji** oraz **ocena czasu do pierwszego nawrotu, czasu do ciężkiego (*major*) nawrotu i roczna częstość nawrotów (ARR, z ang. *Annualized Relapse Rate*)**. W badaniach klinicznych nawrót definiuje się jako aktywne zapalenie naczyń (BVAS > 0); lub aktywne objawy i/lub oznaki astmy z odpowiednim pogorszeniem wyniku ACQ-6; lub aktywna choroba nosa i/lub zatok, z odpowiednim pogorszeniem ≥ 1 z pytań w Kwestionariuszu SSQ oraz uzasadnione zwiększenie całkowitej dawki dobowej terapii GKS p.o. do >4 mg/dobę prednizolonu; lub zwiększona dawka lub dodanie terapii immunosupresyjnej; lub hospitalizacja związana z pogorszeniem EGPA. Z kolei ciężki nawrót to każde zdarzenie EGPA zagrażające narządom lub życiu; lub wynik BVAS ≥ 6 (zajmujący ≥ 2 układy narządów oraz wszelkie objawy ogólne, jeśli występują [np. bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, gorączka $>38^{\circ}\text{C}$ lub utrata masy ciała >2 kg]) lub nawrót astmy wymagający hospitalizacji; lub nawrót zatokowo-nosowy wymagający hospitalizacji.

Jak wspomniano **aktywność choroby** mierzona jest przez lekarza skalą BVAS (ocena mieści się w zakresie od 0 do 63 punktów, większy wynik oznacza większą aktywność choroby), natomiast wskaźnik Vasculitis Damage Index (VDI) stosowany jest do pomiaru trwałych uszkodzeń związanych z układowym zapaleniem naczyń, bez względu na aktywność choroby. Rejestruje przewlekłe zmiany lub blizny, które wystąpiły od początku zapalenia naczyń, związane z przebiegiem choroby, powikłaniami leczenia lub współchorobowościami. VDI jest podzielony na 11 systemów narządowych, punktacja przyjmuje zakres od 0 do 64, gdzie wyższe wyniki wskazują na większe uszkodzenia narządów.

Niewątpliwą **korzyścią kliniczną** dla chorych na EGPA jest zmniejszenie zużycia GKS p.o. (np. $\geq 50\%$ redukcja średniej dobowej dawki GKS p.o., ogólne zmniejszenie średniej dawki dobowej GKS p.o., redukcja dawki), a zwłaszcza możliwość odstawienia GKS przy zachowanej kontroli aktywności choroby.

Ze względu na charakterystyczne powikłania narządowe ze strony płuc oraz zajęcie nosa i zatok ocenie powinny podlegać zmiany czynności płuc (FEV1, FVC), mogą być zastosowane również skale i kwestionariusze oceniające kontrolę objawów astmy (np. ACQ-6 [*Asthma Control Questionnaire*]; zakres od 0 do 6; większy wynik oznacza gorszą kontrolę choroby; MCID w astmie = 0,5 – odpowiedź zdef. jako zmniejszenie wyniku o $\geq 0,5$ punktu w stos. do wartości wyjściowej), a w przypadku objawów zatokowo-nosowych dedykowane narzędzia: (SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test-22 Questionnaire*); zakres od 0 do 110; większy wynik oznacza gorsze funkcjonowanie pacjenta lub większe nasilenie objawów, MCID w przewlekłym zapaleniu nosa i zatok z polipami nosa lub bez nich = 8,9; lub kwestionariusz SSQ (*Sino-nasal Symptoms Questionnaire*); zakres od 0 do 4; większy wynik oznacza większe nasilenie objawów).

Istotne jest również przeprowadzenie oceny stosowanego leczenia na jakość życia pacjentów. W tym celu mogą zostać wykorzystane np. kwestionariusz SF-36v2 oceniający HRQoL ([*Study 36-Item Short Form Version 2*]; zakres od 0 do 100, większy wynik oznacza lepszy stan zdrowia); oceniający nasilenie objawów wg pacjenta kwestionariusz PGIS ([*Patient Global Impressions of Severity*]; skala 7-punktowa (1 = dużo lepiej, 7 – dużo gorzej)) oraz oceniający wpływ leczenia na aktywność i produktywność kwestionariusz WPAI-GH ([*Work Productivity and Activity Impairment General Health*]; wyrażana w procentach, większy wynik oznacza większe upośledzenie). Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy zamieszczono w załączniku 10.1.

Ocenie podlegać może zmiana istotnego dla przebiegu EGPA parametru laboratoryjnego jakim jest liczba eozynofili we krwi (przedstawiana jako osiągnięcie pewnego poziomu: ≤ 30 komórek/ μl , ≤ 150 komórek/ μl lub redukcja ich liczby np. $\geq 90\%$ redukcja w stosunku do wartości wyjściowej).

Konieczne jest również przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (*Atkins 2004*).

Tabela 22. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Remisja (częstość uzyskiwania remisji wg predefiniowanych kryteriów, czas trwania remisji)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> Uzyskanie remisji (brak nawrotów) stanowi główny cel leczenia; Związek ze śmiertelnością – wystąpienie remisji i wydłużenie czasu jej trwania przyczynia się do

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Nawrót choroby (czas do nawrotu choroby, czas do poważnego nawrotu choroby, ARR)			zmniejszenia dawek stosowanych GKS (zużycia tych leków) i zmniejszenia śmiertelności i obciążenia chorobą;
Aktywność choroby (ocena wg skali BVAS, trwałe uszkodzenia narządowe (VDI), Objawy narządowe- kwestionariuszy oceny astmy [ACQ-6], test kontroli astmy [ACT], objawów zatokowo-nosowych [SNOT-22, SSQ]; PGIS; zmniejszenie zużycia GKS p.o. [np. ≥50% redukcja średniej dobowej dawki GKS p.o., ogólne zmniejszenie średniej dawki dobowej GKS p.o., redukcja dawki])	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpośredni związek z głównym celem leczenia jakim jest remisja; • Zmiana aktywności choroby jest bezpośrednio związana z jakością życia chorych; • Ocena uszkodzenia związanego z zapaleniem naczyń oraz nasilenia objawów astmy czy objawów zatokowo-nosowych pozwala ocenić zmianę aktywności EGPA pod wpływem leczenia; • Zmiana aktywności choroby przyczynia się do zmniejszenia dawek stosowanych GKS (zużycia tych leków) i zmniejszenia śmiertelności i obciążenia chorobą;
Jakość życia (wg SF-36v2, WPAI-GH)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • EGPA jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie nawrotu prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności intensyfikacji leczenia GKS. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

AAR – roczna częstość nawrotów (z ang. *Annualized Relapse Rate*); **ACQ-6** – *Asthma Control Questionnaire*; **ACT** – *Asthma Control Test*, **PGIS** – *Patient Global Impressions of Severity*; **SF36v2** – *Study 36-Item Short Form Version 2*; **SNOT-22** – *Sino-Nasal Outcome Test-22 Questionnaire*; **SSQ** – *Sino-nasal Symptoms Questionnaire*; **WPAI-GH** – *Work Productivity and Activity Impairment General Health*.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fasentra® (benralizumabu) w leczeniu dorosłych chorych na nawracającą lub oporną eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA) w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 23. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18 lat i więcej; • rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, w tym kryteriami klasyfikacyjnymi wg ACR/EULAR; • aktywna postać EGPA (BVAS > 0) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>postać nawracająco-ustępująca</i> definiowana jako co najmniej jeden nawrót choroby (BVAS > 0), pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, w tym glikokortykosteroidów w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatiopryny lub metotreksatu lub mykofenolanu mofetylu, 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania rekrutujące pacjentów z innymi jednostkami chorobowymi (np. astma ciężka), a wyniki dla chorych z towarzyszącym rozpoznaniem EGPA prezentowano jedynie w postaci analizy podgrup • Badania gdzie rozpoznanie EGPA postawiono w przeszłości, a obecna aktywność choroby obejmowała jedynie objawy ciężkiej astmy (bez aktywnych objawów ze strony innych układów czy narządów) – tacy pacjenci są obecnie objęci refundacją w ramach programu leczenia astmy ciężkiej niekontrolowanej • Inne układowe zapalenia naczyń • Brak aktywności choroby (postaci nawracająco-ustępującej lub opornej na leczenie)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> o <i>postać oporna na</i> leczenie definiowana jako: <ul style="list-style-type: none"> • brak uzyskania co najmniej remisji choroby (BVAS = 0 przy jednocześnie przyjmowanej dawce glikokortykosteroidów <7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, w tym glikokortykosteroidów w rekomendowanych dawkach w postaci doustnej lub dożyłnej oraz co najmniej jednego leku cytotoksycznego lub immunosupresyjnego lub biologicznego, jak cyklofosfamid lub azatiopryna lub metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub rytuksymab, lub • nawrót choroby (BVAS > 0) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, w tym glikokortykosteroidy w dawce ≥7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatioprynę lub metotreksat lub mykofenolan mofetylu, w przypadku zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów do <7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon. 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Benralizumab (BEN) stosowany zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego 	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku badań obserwacyjnych prowadzonych często przed rejestracją benralizumabu w EGPA dopuszczano dawkowanie zarejestrowane w leczeniu astmy ciężkiej
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Mepolizumab (MEP) stosowany zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego 	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku badań obserwacyjnych dopuszczano dawkowanie zarejestrowane w leczeniu astmy ciężkiej
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> o Remisja EGPA (częstość uzyskiwania remisji wg predefiniowanych kryteriów, czas trwania remisji) o Dawkowanie doustnych GKS o Aktywność choroby (ocena wg skali BVAS) o Złożone punkty końcowe obejmujące kryteria remisji i dawki doustnych GKS o Nawrót EGPA (czas do nawrotu choroby, czas do poważnego nawrotu choroby, ARR) o Ocena uszkodzeń narządów (VDI) i nasilenia objawów (kontrola objawów astmy [ACQ-6, ACT]; objawów zatokowo-nosowych [SNOT-22, SSQ]; PGIS) o Czynność płuc o Eozynofilia o Jakość życia/PROs, absenteizm, prezenteizm • Bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • Farmakokinetyka/farmakodynamika leku • Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach • Badania przedkliniczne i na zdrowych ochotnikach • Analizy ekonomiczne, badania kosztów • Opisy przypadków, serie przypadków • Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowego artykułu

ARR – roczna częstość nawrotów (z ang. *Annualized Relapse Rate*); **ACQ-6** – *Asthma Control Questionnaire*; **PGIS** – *Patient Global Impressions of Severity*; **PGIC** – *Patient Global Impressions of Change*; **SNOT-22** – *Sino-Nasal Outcome Test-22 Questionnaire*; **SSQ** – *Sino-nasal Symptoms Questionnaire*; **GKS** - glikokortykosteroidy

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Fasentra® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Fasentra® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z

perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Fasentra® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Fasentra® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Fasentra® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na EGPA.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Fasentra®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia EGPA. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Skale i kwestionariusze

10.1.1 *Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)*

Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) jest zwalidowanym narzędziem wypełnianym przez lekarzy, służącym do kompleksowej, wielosystemowej oceny aktywności choroby w zapaleniu naczyń. Formularz BVAS jest podzielony na 9 systemów narządowych, w każdej sekcji zawierając objawy/oznaki charakterystyczne dla danego narządu w przebiegu zapalenia naczyń. Formularz jest zaprojektowany tak, aby rejestrować cechy przypisywane bieżącemu zapaleniu naczyń, po wykluczeniu innych przyczyn, takich jak infekcja, nadciśnienie itp. Arkusz oceny rejestruje obecność lub brak każdego elementu. Każdy element jest ważony, a maksymalna suma punktów jest przypisana do każdego systemu. Całkowity wynik we wszystkich 9 systemach narządowych daje wskazanie aktywności choroby każdego pacjenta w czasie oceny i odzwierciedla potrzebę terapii (*Luqmani 1994, Luqmani 1997, Mukhtyar 2009*)

Ocena BVAS mieści się w zakresie od 0 do 63 punktów, gdzie wyższe wyniki świadczą o większym nasileniu/ciężkości choroby (*Luqmani 1994, Luqmani 1997, Mukhtyar 2009, Wechsler 2024*).

10.1.2 *Vasculitis Damage Index (VDI)*

Vasculitis Damage Index (VDI) stosowany jest do pomiaru trwałych uszkodzeń związanych z układowym zapaleniem naczyń, bez względu na aktywność choroby. Rejestruje przewlekłe zmiany lub blizny, które wystąpiły od początku zapalenia naczyń, związane z przebiegiem choroby, powikłaniami leczenia lub współchorobowościami. VDI jest podzielony na 11 systemów narządowych (*Exley 1998*).

Dla wskaźnika VDI punktacja przyjmuje zakres od 0 do 64, gdzie wyższe wyniki wskazują na większe uszkodzenia narządów (*Exley 1998, Wechsler 2024*).

10.1.3 *Asthma Control Questionnaire (ACQ-6)*

Kwestionariusz Kontroli Astmy ACQ-6 został opracowany do samodzielnego wypełniania przez dorosłych i młodzież poprzez pominięcie pytania dotyczącego przewidywanej wartości natężonej objętości wydechowowej w 1 sekundzie (FEV1) (*Juniper 1999*).

Pacjenci są proszeni o zanotowanie swoich doświadczeń związanych z 5 objawami (budzenie się w nocy, objawy przy budzeniu, ograniczenia aktywności, duszność i świszczący oddech) oraz stosowaniem krótko działającego β 2-agonisty (SABA) w ciągu poprzedniego tygodnia, używając 7-punktowej skali (0 = brak zaburzeń; 6 = maksymalne zaburzenie). Wynik ACQ-6 jest obliczany jako średnia z 6 równo ważonych elementów.

Zakres wyników ACQ-6 wynosi od 0 (dobrze kontrolowana astma) do 6 (bardzo źle kontrolowana astma). Zmiana indywidualnego wyniku o co najmniej 0,5 jest znacząca i jest używana do wsparcia definicji respondenta (*Juniper 2005, Juniper 2006*).

Średnie wyniki ACQ $\leq 0,75$ wskazują na dobrze kontrolowaną astmę, wyniki między 0,75 a 1,5 wskazują na częściowo kontrolowaną astmę, a wynik $\geq 1,5$ wskazuje na źle kontrolowaną astmę (*Juniper 2006*).

10.1.4 Asthma Control Test (ACT)

Test kontroli astmy (ACT, z ang. Asthma Control Test) to narzędzie służące do oceny kontroli astmy za pomocą odpowiedzi na 5 pytań:

- Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni astma powodowała, że mógł/mogła Pan/i zrobić w pracy, szkole bądź w domu mniej niż zwykle?
 - Cały czas; Większość czasu; Czasami; Rzadko; Nigdy;
- Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni miał/a Pan/i duszności?
 - Częściej niż raz dziennie; Raz dziennie; 3 do 6 razy w tygodniu; Raz lub dwa razy w tygodniu; Wcale;
- Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni objawy astmy (świszczący oddech, kaszel, duszności, ucisk lub ból w klatce piersiowej) budziły Pana/Panią w nocy lub rano, wcześniej niż zazwyczaj?
 - 4 lub więcej nocy w tygodniu; 2 do 3 nocy w tygodniu; Raz na tydzień; Raz lub dwa razy; Wcale;
- Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni używał/a Pan/i lekarstwa w formie inhalatora doraźnego lub nebulizatora?
 - 3 lub więcej razy dziennie; 1 lub 2 razy dziennie; 2 lub 3 razy w tygodniu; Raz w tygodniu lub rzadziej; Wcale;
- Jak ocenił/a by Pan/i stopień swojego panowania nad astmą w ciągu ostatnich 4 tygodni?
 - W ogóle nie panowałem/-am; Słabo panowałem/-am; W pewnym stopniu panowałem/-am; Dobrze panowałem/-am; Całkowicie panowałem/-am.

Na podstawie odpowiedzi uzyskuje się wynik w zakresie od 0 do 25 punktów: 0-15: objawy astmy prawdopodobnie są bardzo słabo kontrolowane 16-20: objawy astmy prawdopodobnie są słabo kontrolowane 21-25: objawy astmy prawdopodobnie są dobrze kontrolowane. Test Kontroli Astmy jest powszechnie stosowany przez lekarzy na całym świecie i został naukowo przebadany z udziałem setek osób chorych na astmę.

Test dostępny jest na stronie internetowej: <https://www.asthmacontroltest.com/pl-pl/welcome/> .

10.1.5 *Sinonasal Symptom Questionnaire (SSQ)*

Kwestionariusz Objawów Zatokowo-Nosowych (z ang. *Sinonasal Symptom Questionnaire, SSQ*) pozwala na samoocenę nasilenia objawów w ciągu poprzedniego tygodnia. Pacjenci odpowiadają na pytanie: „Biorąc pod uwagę swoje objawy zatokowe i nosowe w ciągu ostatniego tygodnia, oceń każdy objaw w następujących kategoriach: bardzo ciężki, ciężki, umiarkowany, łagodny, brak.” Objawy obejmują katar, wydzielinę z nosa do gardła (uczucie płynu w gardle), ból/ucisk w okolicy twarzy, utratę lub zmniejszenie zmysłu smaku/zapachu oraz blokadę/zatkanie nosa. Wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów (*Wechsler 2024*).

10.1.6 *Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22)*

Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22) jest narzędziem służącym do oceny HRQoL (jakości życia związanej ze zdrowiem), która uwzględnia zgłaszane przez pacjentów problemy fizyczne, ograniczenia funkcjonalne i emocjonalne konsekwencje schorzeń zatokowo-nosowych (*Piccirillo 2002, Hopkins 2009*). Nasilenie objawów i ich wpływ na pacjenta w ciągu ostatnich 2 tygodni są oceniane za pomocą 6-punktowej skali (0 - brak problemu do 5 - problem tak nasilony, jak to tylko możliwe) (*Hopkins 2009, Wechsler 2024*).

Całkowity wynik jest sumą punktów poszczególnych pozycji i mieści się w zakresie od 0 do 110 (wyższe wyniki wskazują na gorszą HRQoL). Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) ustalona dla zmian indywidualnych wyników wynosi 8,90 pkt (*Hopkins 2009*).

10.2 Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 24. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
wytyczne stanowiące konsensus ekspertów z 2023 r. (Emmi 2023)	W dokumencie zamieszczono informacje dotyczące potencjalnego konfliktu interesów.	W dokumencie nie zamieszczono informacji o źródle finansowania.	Wytyczne przygotowano zgodnie z metodologią RIGHT (<i>Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare</i>) Statement for Practice Guidelines. W celu opracowania dokumentu wybrano komitet i panel ekspertów. Pytania badawcze zidentyfikowano metodą delficką, w dwóch rundach głosowania. Do przeglądu systematycznego literatury wybrano wyłącznie pytania badawcze uzyskujące pozytywny konsensus (co najmniej 75% zgodność) w drugiej turze głosowania. Na podstawie przeglądu literatury sformułowano 16 rekomendacji, dla każdej określając poziom dowodów naukowych (LoE) i stopień rekomendacji (GoR) zgodnie z <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i> . Poziom dowodów został sklasyfikowany na podstawie projektu i ważności dostępnych badań, na skali od 1a (systematyczne przeglądy badań klinicznych z randomizacją) do 5 (opinia ekspertów); zalecenia zostały sklasyfikowane na podstawie ogólnego zbioru dowodów, korzystając z literowej skali od A (najwyższa; spójne badania poziomu 1) do D (najniższa; dowody poziomu 5 lub bardzo niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu). Dla każdego zalecenia członkowie grupy głosującej zostali poproszeni za pośrednictwem e-kwestionariusza o ocenę swojego stopnia zgody (LoA) z każdym stwierdzeniem na skali od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza brak zgody, a 10 pełną zgodę), na podstawie zarówno dostępnych dowodów z literatury, jak i własnej wiedzy eksperckiej. Członkowie grupy głosującej mogli również przekazać swoją opinię na temat sformułowania stwierdzeń.
European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) z 2022 r. (EULAR 2022)	W dokumencie zamieszczono informacje dotyczące potencjalnego konfliktu interesów.	W dokumencie zamieszczono informację, że opracowanie wytycznych finansowano ze środków własnych EULAR.	Wytyczne opracowano zgodnie z wewnętrznym standardem operacyjnym EULAR i zaktualizowaną wersją <i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation</i> . Metodą delficką skonstruowano 14 kluczowych pytań badawczych, dla których przeprowadzono przegląd systematyczny. Następnie w oparciu o jego wyniki sformułowano rekomendacje, dla każdej określając poziom dowodów naukowych (LoE) i stopień rekomendacji (GoR) i dla każdej z nich przeprowadzono głosowanie mające na celu ocenę stopnia zgody na skali od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza brak zgody, a 10 pełną zgodę).
American College of Rheumatology (ACR) i Vasculitis Foundation (VF) z	W dokumencie zamieszczono informacje dotyczące potencjalnego konfliktu interesów.	W dokumencie nie zamieszczono informacji o źródle finansowania.	Wytyczne opracowano zgodnie z wewnętrznym standardem opracowywania wytycznych ACR i zgodnie z metodologią GRADE. Dla predefiniowanych pytań badawczych przeprowadzono przegląd systematyczny literatury i na jego podstawie sformułowano wytyczne. Następnie treść rekomendacji poddano głosowaniu, gdzie do jej zaakceptowania wymagano co najmniej 70% zgodności. Silne zalecenie jest zazwyczaj wspierane dowodami o umiarkowanej do wysokiej jakości (np. liczne randomizowane badania kontrolowane). Dla silnego zalecenia zalecany sposób postępowania będzie odpowiedni

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
2021 r. (ACR/VF 2021)			dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów. Tylko niewielka część klinicystów/pacjentów nie chciałyby postępować zgodnie z zaleceniem. W rzadkich przypadkach silne zalecenie może być oparte na dowodach o bardzo niskiej lub niskiej pewności. <ul style="list-style-type: none"> Zalecenie warunkowe jest zazwyczaj wspierane dowodami niższej jakości lub równowagą między pożądanymi a niepożądanymi wynikami. Dla zalecenia warunkowego zalecany sposób postępowania będzie odpowiedni dla większości pacjentów, ale alternatywa jest rozsądnym rozwiązaniem. Zalecenia warunkowe zawsze wymagają podejścia opartego na wspólnym podejmowaniu decyzji. ACR wskazuje pewne warunki, w których alternatywa może być rozważana. W niektórych przypadkach komitet uznał, że dowody dla konkretnego pytania PICO nie wspierają ocenionego zalecenia ani nie przemawiają za jednym rozwiązaniem nad drugim. Jednak Panel Głosujący uznał, że pytanie PICO dotyczy często napotykanego klinicznego zagadnienia i w związku z tym uznał, że udzielenie wskazówek dla tego pytania jest uzasadnione. Dla tych sytuacji przedstawiono "nieocenione stanowiska", które odzwierciedlają ogólne poglądy Panelu Głosującego.
Kindney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) z 2021 r. (KDIGO 2021)	W dokumencie zamieszczono informacje dotyczące potencjalnego konfliktu interesów.	W dokumencie zamieszczono informację, że opracowanie wytycznych finansowano ze środków własnych KDIGO.	Wytyczne opracowano zgodnie z metodologią GRADE. Zalecenia podzielono na rekomendacje, których podstawą był przeprowadzony przegląd systematyczny literatury oraz wskazówki praktyczne (<i>practice points</i>), które wydano dla sytuacji, gdy dowody naukowe były niewystarczające lub prowadzące do niewiążących wniosków lub gdy zastosowanie alternatywnych opcji leczenia byłoby nielogiczne.

10.3 Opis komparatora – Nucala (mepolizumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Nucala z dnia 27 czerwca 2024 r. (*ChPL Nucala 2024*).

Tabela 25. Opis komparatora – Nucala (mepolizumab).

Za- gad- nia- Podmiot odpowiedzialny, posiadający		Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)
GlaxoSmithKline Trading Services Limited		
Fasenra® (benralizumab)		w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia Nucala 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań <ul style="list-style-type: none"> EU/1/15/1043/001 1 fiolka EU/1/15/1043/002 3 (3 x 1) fiolki (opakowanie zbiorcze)
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu <ul style="list-style-type: none"> EU/1/15/1043/003 1 wstrzykiwacz EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) wstrzykiwacze (opakowanie zbiorcze) EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) wstrzykiwaczy (opakowanie zbiorcze) Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce <ul style="list-style-type: none"> EU/1/15/1043/005 1 ampułko-strzykawka EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) ampułko-strzykawki (opakowanie zbiorcze) EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) ampułko-strzykawek (opakowanie zbiorcze)
Daty	Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce <ul style="list-style-type: none"> EU/1/15/1043/009 1 ampułko-strzykawka EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) ampułko-strzykawki (opakowanie zbiorcze) <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 grudnia 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 sierpnia 2020 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 27 czerwca 2024 r.</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych
Kod ATC	R03DX09

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

<p>Dostępne preparaty</p>	<p>Nucala 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</p>
<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p><u>Właściwości farmakodynamiczne</u></p> <p>Mechanizm działania</p> <p>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.</p> <p><u>Działania farmakodynamiczne – EGPA</u></p> <p>U pacjentów z EGPA, otrzymujących podskórnie mepolizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie przez 52 tygodnie, liczba eozynofili we krwi zmniejszyła się ze średniej geometrycznej liczby komórek na początku badania wynoszącej 177 komórek/μl (n = 68) do 38 komórek/μl (n = 64) w tygodniu 52. Odnotowano średnie geometryczne zmniejszenie o 83% w porównaniu z placebo i taką wielkość zmniejszenia obserwowano w ciągu 4 tygodni leczenia.</p> <p><u>Immunogenność – ciężka astma eozynofilowa, CRSwNP, EGPA i HES</u></p> <p>Zgodnie z potencjalnymi właściwościami immunogennymi białek i peptydów, pacjenci mogą wytwarzać przeciwciała przeciwko mepolizumabowi po leczeniu. W badaniach kontrolowanych placebo, 15/260 (6%) dorosłych i młodzieży z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową i 6/196 (3%) dorosłych z CRSwNP, którzy byli leczeni dawką mepolizumabu 100 mg podawaną podskórnie oraz 1/68 (<2%) dorosłych pacjentów z EGPA, i 1/53 (2%) dorosłych i młodzieży z HES, którzy byli leczeni dawką 300 mg, podawaną podskórnie, miało wykrywalny poziom przeciwciał przeciwko mepolizumabowi po otrzymaniu co najmniej jednej dawki mepolizumabu. Profil immunogenności mepolizumabu 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) lub u pacjentów z HES (n=102) leczonych przez 20 tygodni w przedłużonych, niezaślepionych badaniach, był podobny do obserwowanego w badaniach kontrolowanych placebo. U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, leczonych dawką mepolizumabu 40 mg podawaną podskórnie (dzieci o masie ciała <40 kg) lub dawką 100 mg podawaną podskórnie (dzieci o masie ciała \geq 40 kg), 2/35 (6%) miało wykrywalny poziom przeciwciał przeciwko mepolizumabowi po otrzymaniu co najmniej jednej dawki mepolizumabu w początkowej, krótkiej fazie badania. Żadne z dzieci nie miało wykrywalnych przeciwciał przeciw mepolizumabowi w długoterminowej fazie badania. Przeciwciała neutralizujące wykryto u jednego dorosłego pacjenta z ciężką astmą eozynofilową i nie wykryto żadnych przeciwciał neutralizujących u pacjentów z CRSwNP, EGPA lub HES. Występowanie przeciwciał przeciwko mepolizumabowi nie miało u większości pacjentów dostrzegalnego wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę mepolizumabu i nie było dowodów na istnienie korelacji pomiędzy mianem przeciwciał, a zmianami liczby eozynofili we krwi.</p> <p><u>Właściwości farmakokinetyczne</u></p> <p>Po podskórnym podawaniu pacjentom z astmą i CRSwNP, farmakokinetyka mepolizumabu była w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 12,5 mg do 250 mg. Ekspozycja ogólnoustrojowa po podskórnym podaniu mepolizumabu w dawce 300 mg była w przybliżeniu trzy razy większa od wartości</p>

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

uzyskanej po podaniu mepolizumabu w dawce 100 mg. Po podaniu pojedynczej podskórnej dawki 100 mg zdrowym ochotnikom, ekspozycja ogólnoustrojowa mepolizumabu była porównywalna pomiędzy formacjami.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu zdrowym ochotnikom lub pacjentom z astmą, mepolizumab był wolno wchłaniany z medianą czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynoszącą od 4 do 8 dni. Po jedнокrotnym podaniu podskórnym w brzuch, udo lub ramię zdrowym ochotnikom, całkowita biodostępność mepolizumabu wynosiła odpowiednio 64%, 71% i 75%. U pacjentów z astmą całkowita biodostępność mepolizumabu podawanego podskórnym w ramię wahała się od 74 do 80%. Po podskórnym podaniu powtarzanym co 4 tygodnie, stan stacjonarny był osiągnięty w przybliżeniu z dwukrotną kumulacją.

Dystrybucja

Po jedнокrotnym podaniu dożylnym u pacjentów z astmą, średnia objętość dystrybucji mepolizumabu wynosiła od 55 do 85 ml/kg.

Biotransformacja

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, rozkładanym przez enzymy proteolityczne, które są rozmieszczone w całym organizmie i ich występowanie nie jest ograniczone tylko do tkanki wątrobowej.

Wydalenie

Po jedнокrotnym podaniu dożylnym pacjentom z astmą, średni ogólnoustrojowy klirens (CL) wynosił od 1,9 do 3,3 ml/dobę/kg, ze średnim okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Po podaniu podskórnym mepolizumabu, średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosił od 16 do 22 dni. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacowany klirens ogólnoustrojowy mepolizumabu wynosił 3,1 ml/dobę/kg.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat): Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat), we wszystkich badaniach klinicznych (N=90). Jednak na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, nie było żadnych oznak wpływu wieku na farmakokinetykę mepolizumabu w przedziale wiekowym od 12 do 82 lat.

Zaburzenia czynności nerek: Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mepolizumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 50- 80 ml/min. Istnieją ograniczone dane u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby: Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę mepolizumabu. Ponieważ mepolizumab jest rozkładany przez rozmieszczone w całym organizmie enzymy proteolityczne, których występowanie nie jest ograniczone tylko do tkanki wątrobowej, jest mało prawdopodobne, aby zmiany w czynności wątroby miały jakiegokolwiek wpływ na eliminację mepolizumabu.

Dzieci i młodzież – EGPA: Farmakokinetyka mepolizumabu u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z EGPA była prognozowana za pomocą modelowania farmakokinetycznego i symulacji oraz oparta na farmakokinetyce w innych chorobach eozynofilowych i oczekuje się, że jest zgodna z farmakokinetyką obserwowaną u dzieci z ciężką astmą eozynofilową. Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 do 11 lat i masie ciała w szerokim zakresie 15-70 kg pozwala przypuszczać, że ekspozycja utrzyma się na średnim poziomie 26% ekspozycji obserwowanej u dorosłych po zastosowaniu dawki 300 mg.

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

Wskazanie

- Ciężka astma eozynofilowa: 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 (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP): 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.
- **Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA): 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).**
- Zespół hipereozynofilowy (ang. *hypereosinophilic syndrome*, HES): Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwej do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej (patrz punkt 5.1 ChPL).

Dawkowanie- EGPA

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza: Zalecana dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie. Dawkowanie mepolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z EGPA było poparte danymi pochodzącymi z modelowania i symulacji (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała \geq 40 kg: Zalecana dawka mepolizumabu to 200 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała $<$ 40 kg: Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie.

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 poprawy kontroli objawów. Pacjenci, u których rozwiną się zagrażające życiu objawy EGPA, powinni być także ocenieni pod kątem potrzeby kontynuowania leczenia, ponieważ produkt leczniczy Nucala nie był badany w tej grupie pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby: Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież - EGPA u dzieci w wieku poniżej 6 lat: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mepolizumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu lub w ampułkostrzykawce

Produkt leczniczy we wstrzykiwaczu lub w ampułko-strzykawce jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych.

Produkt leczniczy Nucala może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub podawany przez opiekuna, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a pacjent lub opiekun jest przeszkolony w zakresie technik wstrzykiwania.

Dzieciom w wieku od 6 do 11 lat, produkt leczniczy musi być podawany przez fachowy personel medyczny lub przeszkolonego opiekuna.

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

	<p>Do samodzielnego podawania zalecanymi miejscami wstrzyknięć są brzuch lub udo. Opiekun może również wstrzyknąć produkt leczniczy Nucala w górną część ramienia. W przypadku zastosowania dawek wymagających więcej niż jednego wstrzyknięcia zaleca się, aby miejsca wstrzyknięć były oddalone od siebie o co najmniej 5 cm. Szczegółowe instrukcje dotyczące podskórnego podawania produktu leczniczego Nucala we wstrzykiwaczu lub w ampułko-strzykawce znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.</p> <p>Produkt leczniczy Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</p> <p>Produkt leczniczy w ampułko-strzykawce jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych.</p> <p>Produkt leczniczy Nucala musi być podawany przez fachowy personel medyczny lub przez opiekuna, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a opiekun jest przeszkolony w zakresie technik wstrzykiwania.</p> <p>Zalecanymi miejscami wstrzyknięć są górna część ramienia, brzuch lub udo.</p> <p>Szczegółowe instrukcje dotyczące podskórnego podawania produktu leczniczego Nucala w ampułkostrzykawce znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p> <p>Identyfikowalność: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>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 nasilą się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy zasięgnąć porady lekarskiej.</p> <p>Kortykosteroidy: Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia mepolizumabem. Jeśli to konieczne, dawki kortykosteroidów należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>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 (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku reakcji nadwrażliwości należy rozpocząć odpowiednie leczenie wskazane klinicznie.</p> <p>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 przeciwpasożytnicze. Jeśli pacjenci zarażą się pasożytami jelitowymi w czasie leczenia mepolizumabem i nie odpowiadają na leczenie przeciwpasożytnicze, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym.</p> <p>EGPA zagrażająca czynności narządów lub życiu: Produkt leczniczy Nucala nie był badany u pacjentów z objawami EGPA zagrażającymi czynności narządów lub życiu (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p>HES zagrażający życiu: Produkt leczniczy Nucala nie był badany u pacjentów z zagrażającymi życiu objawami HES (patrz punkt 4.2 ChPL).</p>

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora	<p>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”.</p> <p>Produkt leczniczy Nucala powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej, CRSwNP, EGPA lub HES.</p>
--	---

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Nucala jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy [ICD-10: J45, J82]” (MZ 17/06/2024). Trwa proces refundacyjny dla mepolizumabu w leczeniu chorych na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (poszerzenie programu lekowego B.44 ⁴).

Tabela 26. Obecny sposób finansowania komparatora – mepolizumab (MZ 17/06/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampułkostrzykawka	05909991407148	1167.0, Mepolizumab	3900,00	4212,00	4464,72	4464,72	B.44.	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991246617	1167.0, Mepolizumab	3900,00	4212,00	4464,72	4464,72	B.44.	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 wstrzykiwacz	05909991407018	1167.0, Mepolizumab	3900,00	4212,00	4464,72	4464,72	B.44.	bezpłatny	0

⁴ <https://www.rynekzdrowia.pl/choroby-rzadkie/Rzadkie-choroby-eozynofilowe-Wiceminister-Milkowski-o-refundacji-nowych-lekow,257689,1024.html>; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8383-33-2024-zlc>

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości
z zapaleniem naczyń (EGPA)

10.4 Status refundacyjny leków wskazanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w leczeniu EGPA

Tabela 27. Status refundacyjny leków wskazanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w leczeniu EGPA – leki udostępnione w refundacji aptecznej (MZ 17/06/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990121625	81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego	50,00	54,00	57,24	68,31	68,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	34,16
Dexamethasonum	Demezom, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	21,50	23,22	24,61	31,98	31,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Dexamethasonum	Demezom, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	43,00	46,44	49,23	59,94	59,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991484729	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	231,80	250,34	265,37	285,68	285,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	233,92	252,63	267,80	288,11	288,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	28,44

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,78	50,52	53,56	64,27	64,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	464,96	502,16	532,29	559,97	559,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	56,89
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991472603	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	92,90	100,33	106,35	121,06	121,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	93,57	101,06	107,11	121,82	121,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	15,60	16,85	17,86	22,56	16,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	8,72
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	233,94	252,66	267,82	288,13	288,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	25,60
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy	46,79	50,53	53,57	64,28	64,27	We wszystkich zarejestrowanych	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w	ryczałt	5,13

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				do podawania doustnego						wskazaniach na dzień wydania decyzji	przypadkach innych niż określone w ChPL		
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	7,80	8,42	8,96	11,65	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	6,14
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	93,58	101,07	107,13	121,84	121,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Hydrocortisonum	Hydrocortisonum-SF, tabl., 10 mg	60 szt.	05909991218140	82.7, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - hydrokortyzon	12,30	13,28	14,08	18,95	18,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	5,69
Methylprednisoloni acetat	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	9,70	10,48	11,10	15,23	15,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,62
Methylprednisoloni acetat + Lidocaini hydrochloridum	Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990236312	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,00	10,80	11,45	15,58	15,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,97
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	30,00	32,40	34,34	44,02	44,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,00	6,48	7,02	9,64	8,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,53
Methylprednisolonum	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	1 fiol. + 1 amp.	05909990939220	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon	48,60	52,49	55,64	66,55	66,55	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego		ryczałt	3,20
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	22,68	24,49	25,96	33,21	33,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,00	6,48	7,02	9,64	8,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,53
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	11,34	12,25	12,98	17,58	16,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,38
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania	22,69	24,51	25,97	33,22	33,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83

Fasentra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	doustnego - metyloprednisolon 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	5,98	6,46	7,00	9,62	8,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,51
Methylprednisolonum	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	05909990236718	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon	32,30	34,88	36,98	44,50	33,28	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienego		ryczałt	14,42
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	8,90	9,61	10,18	13,03	9,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,16
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	25,00	27,00	28,62	36,26	36,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	8,60	9,29	9,85	10,62	1,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek	ryczałt	9,56

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	18,70	20,20	21,41	25,74	15,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,52
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	25,00	27,00	28,62	35,54	30,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	8,78
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	26,00	28,08	29,76	37,57	37,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek	ryczałt	4,80

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	11,30	12,20	12,94	15,37	7,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	9,95
Triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990915446	82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	14,48	15,64	16,58	22,08	22,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	6,62
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	05907626701852	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	15,27	16,49	17,49	23,21	23,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	05907626701869	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	66,94	72,30	76,64	88,99	88,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05907626701920	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	89,25	96,39	102,18	116,19	116,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	05907626702040	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	133,88	144,59	153,26	169,61	169,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	05909990735242	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	178,51	192,79	204,36	222,44	222,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	05909990735273	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	223,13	240,98	255,44	274,80	274,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	05909990735303	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	267,76	289,18	306,54	327,19	327,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	05909990791286	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	200,79	216,85	229,87	248,59	248,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,84
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990791347	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	267,72	289,14	306,48	327,13	327,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	05909990922741	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	334,50	361,26	382,94	405,51	405,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,40
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791392	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	401,58	433,71	459,72	484,21	484,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	7,68
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	05909990922758	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	468,30	505,76	536,11	562,53	562,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,96
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990791477	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	535,44	578,28	612,98	641,32	641,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	05909990922765	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	602,10	650,27	689,29	719,56	719,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	11,52
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990791521	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	669,30	722,84	766,22	797,96	797,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	12,80

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	05909990922772	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	735,90	794,77	842,45	875,59	875,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	14,08
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990928125	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	803,16	867,41	919,46	954,00	954,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	15,36
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730881	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	16,73	18,07	19,15	24,87	23,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,86
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730911	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	22,31	24,09	25,54	32,39	30,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,64
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	05055565730959	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	27,88	30,11	31,91	39,63	38,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,15
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730966	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	33,47	36,15	38,32	46,92	46,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,70

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	05055565731000	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	39,03	42,15	44,68	54,11	54,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731024	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	44,62	48,19	51,08	61,09	61,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	05055565731062	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	50,18	54,19	57,45	68,05	68,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731079	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	55,78	60,24	63,86	75,04	75,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731116	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	66,93	72,28	76,63	88,98	88,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730898	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	66,93	72,28	76,63	88,98	88,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730928	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	89,24	96,38	102,16	116,17	116,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730973	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	133,86	144,57	153,24	169,59	169,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731031	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	178,48	192,76	204,33	222,41	222,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731086	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	223,10	240,95	255,41	274,77	274,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731123	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	267,72	289,14	306,48	327,13	327,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730904	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	133,86	144,57	153,24	169,59	169,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730935	120.2, Leki przeciwowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	178,48	192,76	204,33	222,41	222,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730980	120.2, Leki przeciwowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	267,72	289,14	306,48	327,13	327,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731048	120.2, Leki przeciwowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	356,96	385,52	408,65	431,86	431,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,83
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731093	120.2, Leki przeciwowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	446,20	481,90	510,81	536,59	536,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,53
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731130	120.2, Leki przeciwowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	535,44	578,28	612,98	641,32	641,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346867	120.2, Leki przeciwowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	291,56	314,88	333,77	354,42	354,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346928	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	325,76	351,82	372,93	396,14	396,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,83
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346980	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	407,20	439,78	466,16	491,94	491,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,53
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991347048	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	488,64	527,73	559,40	587,74	587,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05909991252724	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	83,50	90,18	95,59	109,60	109,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05909991252762	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	129,00	139,32	147,68	164,03	164,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	05909991252809	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	175,50	189,54	200,91	218,99	218,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05909991252847	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	222,00	239,76	254,15	273,51	273,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	05909991252700	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	61,50	66,42	70,41	82,76	82,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Trexan Neo, tabl., 10 mg	100 szt.	06432100058607	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	66,00	71,28	75,56	88,47	88,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	42,67
Methotrexatum	Trexan Neo, tabl., 2.5 mg	100 szt.	05909991303570	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	17,10	18,47	19,58	25,65	22,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	14,20
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10 mg	12 amp.-strz.	05995327187068	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	242,40	261,79	277,50	298,15	298,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05995327187051	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	80,80	87,26	92,50	106,51	106,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 12.5 mg	12 amp.-strz.	05995327187099	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	301,67	325,80	345,35	367,92	367,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,40
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 12.5 mg	4 amp.-strz.	05995327187082	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	101,00	109,08	115,62	130,80	130,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg	12 amp.-strz.	05995327187129	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	363,60	392,69	416,25	440,74	440,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	7,68
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05995327187112	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	121,20	130,90	138,75	155,10	155,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 17.5 mg	12 amp.-strz.	05995327187150	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	422,33	456,12	483,48	509,90	509,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,96
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 17.5 mg	4 amp.-strz.	05995327187143	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	141,40	152,71	161,87	179,31	179,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg	12 amp.-strz.	05995327187181	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	484,80	523,58	555,00	583,34	583,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	05995327187174	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	161,60	174,53	185,00	203,08	203,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	12 amp.-strz.	05995327187242	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	606,00	654,48	693,75	725,49	725,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	12,80
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05995327187235	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	202,00	218,16	231,25	250,61	250,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg	12 amp.-strz.	05995327187303	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	724,00	781,92	828,84	863,38	863,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	15,36
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	05995327187297	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	242,40	261,79	277,50	298,15	298,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7,5 mg	12 amp.-strz.	05995327187037	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	181,00	195,48	207,21	225,93	225,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,84
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7,5 mg	4 amp.-strz.	05995327187020	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	60,60	65,45	69,38	81,73	81,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Mycophenolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	193,74	209,24	221,79	235,83	110,63	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytotenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	128,40
Mycophenolas mofetil	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	99,70	107,68	114,13	126,18	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności;	ryczałt	50,36

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	99,70	107,68	114,13	126,18	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	50,36
Mycophenolas mofetil	Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	58,50	63,18	66,97	79,02	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	3,20
Mycophenolas mofetil	Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990750993	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	58,50	63,18	66,97	79,02	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie	ryczałt	3,20

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990074563	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	58,00	62,64	66,40	78,45	78,45	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	3,20
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg	50 szt. (blistery)	05909990715268	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	65,00	70,20	74,41	86,46	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczień rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	10,64

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990638185	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	61,85	66,80	70,80	82,85	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	7,03
Mycophenolas mofetil	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990638208	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	61,85	66,80	70,80	82,85	79,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4> miastenia	ryczałt	7,03
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	67,00	72,36	76,70	89,72	89,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; <2>zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; <3>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach	ryczałt	3,20

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathiopriminum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	12,60	13,61	14,43	19,21	16,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc <1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	5,73
Azathiopriminum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	20,40	22,03	23,35	30,13	27,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	5,53
Azathiopriminum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	39,90	43,09	45,67	55,59	55,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,56

* z pominięciem wskazania „Nowotwory złośliwe”.

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Tabela 28. Status refundacyjny leków wskazanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w leczeniu EGPA – leki udostępnione w katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	1035.0, Rituximabum	2036,70	2199,64	2331,61	1097,86	<6>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824	1035.0, Rituximabum	5093,10	5500,55	5830,59	2744,65	<6>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975	1035.0, Rituximabum	959,00	1035,72	1097,86	1097,86	<6>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	1035.0, Rituximabum	2397,50	2589,30	2744,66	2744,65	<6>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05415062360507	1035.0, Rituximabum	441,00	476,28	504,86	504,86	<6>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	<6>C.51.	bezpłatny	0

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Tabela 29. Status refundacyjny leków wskazanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w leczeniu EGPA – leki udostępnione w ramach programów lekowych (MZ 17/06/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźni objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampułkostrzykawka	05909991407148	1167.0, Mepolizumab	3900,00	4212,00	4464,72	4464,72	B.44.	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991246617	1167.0, Mepolizumab	3900,00	4212,00	4464,72	4464,72	B.44.	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 wstrzykiwacz	05909991407018	1167.0, Mepolizumab	3900,00	4212,00	4464,72	4464,72	B.44.	bezpłatny	0

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

10.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 30. Wnioskowany program lekowy.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej jako Zespół Koordynacyjny).</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>W programie finansuje się leczenie:</p> <p>benralizumabem – pacjentów z eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (EGPA).</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, w tym kryteriami klasyfikacyjnymi wg ACR/EULAR, 3) aktywna postać EGPA (BVAS > 0) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR: <ol style="list-style-type: none"> a) <i>postać nawracająca-ustępująca</i> definiowana jako co najmniej jeden nawrót choroby (BVAS > 0), pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, w tym glikokortykosteroidów w dawce ≥ 7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatiopryny lub metotreksatu lub mykofenolanu mofetilu, 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dawkowanie Zgodnie z ChPL. 2. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania, zmniejszenie dawki, czasowe wstrzymania leczenia lub wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL lub przyjętą praktyką kliniczną. 3. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Badania przed kwalifikacją do programu <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem z określeniem bezwzględnej liczby eozynofiliów; 2) badanie ogólne moczu; 3) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST); 5) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP); 6) oznaczenie stężenia kreatyniny/GFR w surowicy krwi; 7) badanie kału na pasożyty; 8) stężenie immunoglobulin IgG, IgM, IgA, IgE (do decyzji lekarza); 9) oznaczenie stężenia NT-proBNP i troponiny (do decyzji lekarza); 10) elektrokardiografia (EKG); 11) ECHO serca (do decyzji lekarza); 12) spirometria (do decyzji lekarza); 13) RTG lub TK klatki piersiowej (do 3 miesięcy przed kwalifikacją) (do decyzji lekarza); 14) oznaczenie przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA); 15) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 2. Monitorowanie leczenia benralizumabem Badania wykonywane co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc):

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>lub</p> <p>b) <i>postać oporna na leczenie</i> definiowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> – brak uzyskania co najmniej remisji choroby (BVAS = 0 przy jednocześnie przyjmowanej dawce glikokortykosteroidów <7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, w tym glikokortykosteroidów w rekomendowanych dawkach w postaci doustnej lub dożylniej oraz co najmniej jednego leku cytotoksycznego lub immunosupresyjnego lub biologicznego, jak cyklofosamid lub azatiopryna lub metotreksat lub mykofenolan mofetilu lub rytuksymab, <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – nawrót choroby (BVAS > 0) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, w tym glikokortykosteroidy w dawce ≥ 7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatioprynę lub metotreksat lub mykofenolan mofetilu, w przypadku zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów do <7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon. <p>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego;</p> <p>6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL.</p>		<ol style="list-style-type: none"> 1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS wraz z określeniem aktualnie przyjmowanej dawki prednizonu lub jego ekwiwalentu; 2) morfologia krwi z rozmazem z określeniem bezwzględnej liczby eozynofiliów; 3) oznaczenie aktywności ALT i AST; 4) oznaczenie białka C-reaktywne (CRP); 5) oznaczenie stężenia kreatyniny/GFR w surowicy krwi; 6) badanie ogólne moczu; 7) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy) 8) oznaczenie c-ANCA i p-ANCA (jeśli dotyczy) 9) ECHO serca (do decyzji lekarza) 10) oznaczenie stężenia NT-proBNP i troponiny (do decyzji lekarza) 11) spirometria (do decyzji lekarza); 12) RTG lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza). 13) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); <p>Ocenę skuteczności na podstawie skali BVAS wykonuje się co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <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 (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźnika skuteczności leczenia zawartego w punkcie 3 <i>Kryteria wyłączenia</i> tj. wynik w skali BVAS oraz przyjmowana dawka prednizonu lub jego ekwiwalentu;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>7) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>W sytuacji, gdy stan kliniczny pacjenta jest rozbieżny z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności terapii, jednak możliwe jest jego zabezpieczenie Zespół Koordynacyjny może podjąć decyzję o włączeniu pacjenta do programu w celu zapobiegania utracie życia lub powstania ciężkiego uszczerbku na zdrowiu, stosując jednocześnie dodatkowe środki bezpieczeństwa zaordynowane przez lekarza prowadzącego, zgodnie z przyjętą praktyką lekarską lub wytycznymi klinicznymi.</p> <p>Do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 4.</p> <p>3. Kryteria oceny skuteczności leczenia</p> <p>W celu potwierdzenia skuteczności leczenia pacjent musi uzyskać adekwatną odpowiedź na leczenie definiowaną jako:</p> <p>1) uzyskanie remisji choroby zdefiniowanej jako wynik w skali BVAS = 0 przy jednocześnie przyjmowanej dawce</p>		<p>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.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>glikokortykosteroidów <7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia; lub</p> <p>2) spadek wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50% (w odniesieniu do wartości przy włączeniu do programu) – po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;</p> <p>oraz</p> <p>3) utrzymywanie się remisji choroby w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (+/- 1 miesiąc) w trakcie aktywnego leczenia w programie</p> <p>Skuteczność leczenia powinna być oceniana po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia benralizumabem oraz co kolejne 6 m-cy (+/- 1 miesiąc).</p>		
<p>4. Kryteria wyłączenia</p>		
<p>4. uzyskanie trwałej remisji choroby (BVAS = 0 oraz dawka glikokortykosteroidów <7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon), która w opinii lekarza prowadzącego umożliwia wstrzymanie podawania leku w ramach programu;</p> <p>5. niespełnienie kryteriów oceny skuteczności o których mowa w pkt 3 <i>Kryteria oceny skuteczności leczenia</i>;</p> <p>6. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>7. ciąża, z wyjątkiem sytuacji, gdy potencjalne korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu;</p> <p>8. wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza;</p> <p>9. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- 10. wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 11. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów, dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

12. Kryteria ponownego włączenia

U pacjentów, u których leczenie wstrzymano z powodu uzyskania trwałej remisji choroby (BVAS = 0 przy jednoczesnej dawce glikokortykosteroidów <7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon), w przypadku wzrostu aktywności mierzonej wartością BVAS ≥ 1 i/lub potrzebą zwiększenia dawki glikokortykosteroidów do ≥ 7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon, pacjent może ponownie rozpocząć leczenie bez wstępnej kwalifikacji.

10.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 27. Status refundacyjny leków wskazanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w leczeniu EGPA – leki udostępnione w refundacji aptecznej (MZ 17/06/2024).	91
Tabela 28. Status refundacyjny leków wskazanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w leczeniu EGPA – leki udostępnione w katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2024).	113
Tabela 29. Status refundacyjny leków wskazanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w leczeniu EGPA – leki udostępnione w ramach programów lekowych (MZ 17/06/2024).	114
Tabela 30. Wnioskowany program lekowy.	115

Spis Schematów

Schemat 1. Proponowany algorytm leczenia EGPA wg konsensusu ekspertów z 2023 r. (<i>Emmi 2023</i>).	43
Schemat 2. Algorytm leczenia EGPA wg EULAR 2022 (<i>EULAR 2022</i>).....	45
Schemat 3. Kluczowe rekomendacje dot. terapii EGPA wg ACR/VF 2021 (<i>ACR/VF 2021</i>).	48
Schemat 4. Algorytm leczenia AAV wg KDIGO 2021 (<i>KDIGO 2021</i>).....	52

Piśmiennictwo

- ACR/EULAR 2022** Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):309-314. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794.
- ACR/EULAR 2022a** Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, Judge A, Hutchings A, Merkel PA, Luqmani RA, Watts RA; DCVAS INVESTIGATORS. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):321-326. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221796.
- ACR/EULAR 2022b** Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Watts RA, Merkel PA, Luqmani RA; DCVAS Investigators. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):315-320. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795.
- ACR/VF 2021** Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773.
- Ahn 2022** Ahn SS, Lim H, Lee CH, Park YB, Park JS, Lee SW. Secular Trends of Incidence, Prevalence, and Healthcare Economic Burden in ANCA-Associated Vasculitis: An Analysis of the 2002-2018 South Korea National Health Insurance Database. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:902423.
- Ahn 2022a** Ahn SS, Song JJ, Park Y-B, Lee S-W. 1626 Clinical impact of proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Korean Journal of Internal Medicine.* 2022;37(6):1241-9.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- Arnold 2023** Arnold S, Mahrhold J, Kerstein-Staehle A, Riemekasten G, Csernok E, Hellmich B, et al. 1462 Spectrum of ANCA-specificities in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. A retrospective multicentre study. *Clinical & Experimental Rheumatology.* 2023;41(4):936-42.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- Bell 2018** Bell C, Shen Q, Sloane J, Katz A (2018) Clinical and Economic Characteristics of Patients Diagnosed with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA, formerly Churg-Strauss Syndrome) in the United States. *American Thoracic Society.* In C41: HEALTH SERVICES RESEARCH IN PULMONARY DISEASE:A4951-A4951.
- Bell 2021** Bell CF, Blauer-Peterson C, Mao J. Burden of illness and costs associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a managed care database in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021 Sep;27(9):1249-1259. doi: 10.18553/jmcp.2021.21002.

- Berti 2017** Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota: a twenty-year US population-based study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:2338–50.
- Berti 2020** Berti A, Cornec D, Casal Moura M, Smyth RJ, Dagna L, Specks U, et al. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Clinical Predictors of Long-term Asthma Severity. *Chest*. 2020;157(5):1086-99.
- Biedroń 2020** Biedroń G, Włodarczyk A, Wawrzycka-Adamczyk K, Wójcik K, Sznajd J, Zdrojewski Z, Masiak A, Czuszyńska Z, Majdan M, Jeleniewicz R, Klinger M, Jakuszko K, Rowaiye OO, Brzosko M, Brzosko I, Dębska-Ślizień A, Storoniak H, Tłustochowicz W, Kur-Zalewska J, Wisłowska M, Madej M, Hawrot-Kawecka A, Głuszko P, Kucharz EJ, Musiał J, Szczeklik W. Treatment and its side effects in ANCA-associated vasculitides - Study based on POLVAS registry data. *Adv Med Sci*. 2020 Mar;65(1):156-162. doi: 10.1016/j.advms.2020.01.002.
- Cereda 2017** Cereda AF, Pedrotti P, De Capitani L, Giannattasio C, Roghi A. Comprehensive evaluation of cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) with cardiac magnetic resonance. *Eur J Intern Med*. 2017;39:51-6.
- ChPL Fasenra 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasenra® z dnia 06.06.2024 r. – (2024)3903
Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240606162837/anx_162837_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 29.07.2024 r.
- ChPL Nucala 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala z dnia 27 czerwca 2024 r.
Dostępne on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1043.htm>
Data ostatniego dostępu: 29.07.2024 r.
- Cler 2024** Cler SJ, Ogden MA, Farrell NF, Roland LT, Diffie CE, Schneider JS. When inflammation is not just inflammation-A review of systemic diseases of the nose and sinuses part 2: Granulomatosis with polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Am J Otolaryngol*. 2024 May-Jun;45(3):104207. doi: 10.1016/j.amjoto.2023.104207.
- Cohen 2007** Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2007;57(4):686-93.
- Comarmond 2013** Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier J-F, Hamidou M, Viallard J-F, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(1):270-81.
- Cottin 2016** Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J*. 2016;48(5):1429-41.
- Dadoniene 2005** Dadoniene J, Kirdaite G, Mackiewicz Z, Rimkevicius A, Haugeberg G (2005) Incidence of primary systemic vasculitides in Vilnius: a university hospital population based study. *Ann Rheum Dis* 64:335-336
- Dolin 2024** Dolin P, Kielar D, Shavit A, Keogh K, Rowell J, Edmonds C, Meyers J, Esterberg E, Nham T, Chen S. Healthcare resource utilization and costs in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis versus severe uncontrolled asthma: a retrospective analysis of US health insurance claims data. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2024; 153 (2 suppl): AB206. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.666>

- Doubelt 2020** Doubelt I, Pulenzas N, Carette S, Pagnoux C. Efficacy of conventional immunosuppressants in relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a Canadian single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 124(2):171-5.
- Doubelt 2021** Doubelt I, Cuthbertson D, Carette S, Chung SA, Forbess LJ, Khalidi NA, et al. Clinical Manifestations and Long-Term Outcomes of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis in North America. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(6):404-12.
- Duran 2022** Duran E, Bostan OC, Bilgin E, Kaya SB, Bolek EC, Ozer S, et al. The clinical features and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) in Turkey: one or two distinct diseases? *Internal and Emergency Medicine*. 2022;17(3):743-51.
- Durel 2016** Durel CA, Berthiller J, Caboni S, Jayne D, Ninet J, Hot A. Long-Term Followup of a Multicenter Cohort of 101 Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(3):374-87.
- Durel 2021** Durel C-A, Sinico RA, Teixeira V, Jayne D, Belenfant X, Marchand-Adam S, et al. 1728 Renal involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a multicentric retrospective study of 63 biopsy-proven cases. *Rheumatology*. 2021;60(1):359-65.
- Emmi 2023** Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, Cid MC, Cohen Tervaert JW, Cottin V, Durante E, Holle JU, Mahr AD, Del Pero MM, Marvisi C, Mills J, Moiseev S, Moosig F, Mukhtyar C, Neumann T, Olivetto I, Salvarani C, Seeliger B, Sinico RA, Taillé C, Terrier B, Venhoff N, Bertias G, Guillevin L, Jayne DRW, Vaglio A. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jun;19(6):378-393. doi: 10.1038/s41584-023-00958-w.
- EULAR 2016** Yates M, Watts RA, Bajema IM. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583–1594.
- EULAR 2022** Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, Karadag O, Kronbichler A, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mohammad AJ, Monti S, Mukhtyar CB, Musial J, Price-Kuehne F, Segelmark M, Teng YKO, Terrier B, Tomasson G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne D. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764. PMID: 36927642.
- Exley 1998** Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Carruthers DM, Moots R. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *Br J Rheumatol* 1998;37:57-63.
- Fijolek 2023** Fijolek J, Wiatr E, Bujnowski P, Piotrowska-Kownacka D, Roszkowski-Sliz K. Evaluation of prognostic factors for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis recruited at the pneumonological centre and mainly ANCA negativity: A retrospective analysis of a single cohort in Poland. *Mod Rheumatol*. 2023;34(1):157-66.
- Fijolek 2023a** Fijolek J, Radzikowska E. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 3;10:1145257. doi: 10.3389/fmed.2023.1145257.
- Fijolek 2024** Fijolek J, Wiatr E, Bujnowski P, Piotrowska-Kownacka D, Roszkowski-Sliz K. Evaluation of prognostic factors for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis recruited at the pneumonological centre and mainly ANCA negativity: A retrospective analysis of a single cohort in Poland, *Modern Rheumatology*, January 2024; 34(1): 157–166. <https://doi.org/10.1093/mr/road001>
- Fijolek 2023** Fijolek J, Radzikowska E. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 3;10:1145257. doi: 10.3389/fmed.2023.1145257. PMID: 37215720; PMCID: PMC10193253
- Fijolek 2024** Fijolek J, Wiatr E, Bujnowski P, Piotrowska-Kownacka D, Roszkowski-Sliz K. Evaluation of prognostic factors for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis recruited

- at the pneumonological centre and mainly ANCA negativity: A retrospective analysis of a single cohort in Poland. *Mod Rheumatol.* 2023 Dec 22;34(1):157-166. doi: 10.1093/mr/road001. PMID: 36658715
- Fujimoto 2011** Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG, Hashimoto H, Nuno H (2011) Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford)* 50:1916-1920.
- Garcia-Vives 2020** Garcia-Vives E, Segarra-Medrano A, Martinez-Valle F, Agraz I, Solans-Laqué R. 1814 Prevalence and Risk Factors for Major Infections in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis: Influence on the Disease Outcome. *Journal of Rheumatology.* 2020;47(3):407-14.
- Gisslander 2024** Gisslander K, Rutherford M, Aslett L, Basu N, Dradin F, Hederman L, Hruskova Z, Kardaoui H, Lamprecht P, Lichołai S, Musiał J, O'Sullivan D, Puechal X, Scott J, Segelmark M, Straka R, Terrier B, Tesar V, Tesi M, Vaglio A, Wandrei D, White A, Wójcik K, Yaman B, Little MA, Mohammad AJ; FAIRVASC consortium. Data quality and patient characteristics in European ANCA-associated vasculitis registries: data retrieval by federated querying. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):112-120.
- Goncerz 2022** Goncerz G.: Rozpoznanie i leczenie zapaleń naczyń związanych z ANCA. Podsumowanie wytycznych American College of Rheumatology i European Alliance of Associations for Rheumatology. *Med. Prakt.,* 2022; 12: 61-71
- Gonzalez-Gay 1999** Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine* 1999;78: 292–308.
- Gonzalez-Gay 2003** Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003;49:388–93.
- Groh 2015** Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, Dalhoff K, Dunogué B, Gross W, Holle J, Humbert M, Jayne D, Jennette JC, Lazor R, Mahr A, Merkel PA, Mouthon L, Sinico RA, Specks U, Vaglio A, Wechsler ME, Cordier JF, Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015 Sep;26(7):545-53. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.022.
- Guillevin 1996** Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Thibault N, Casassus P. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996 Jan;75(1):17-28. doi: 10.1097/00005792-199601000-00003.
- Guillevin 2011** Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011 Jan;90(1):19-27. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6.
- GUS 2022** Główny Urząd Statystyczny. Stan i struktura ludności według wieku w latach 1989-2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/struktura-ludnosc,16,1.html>. Data ostatniego dostępu: 24.06.2024 r.
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2023-2060. Dostęp online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2023-2060,11,1.html>. Data ostatniego dostępu: 24.06.2024 r.
- Haugeberg 1998** Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol* 1998;17:364–8.
- Hazebroek 2015** Hazebroek M, Kemna M, Schalla S, Sanders-Van Wijk S, Dennert R, Kuznetsova T, et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis:

- Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) and granulomatosis with polyangiitis (wegeners). *European Journal of Heart Failure*. 2015;17:427
- Herlyn 2014** Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology* 2014;53:882–9.
- Herlyn 2017** Herlyn K, Gross WL, Reinhold-Keller E (2017) The incidence rates of ANCA-associated vasculitides in Northern Germany (schleswig-holstein) remain stable between 1998 to 2014. *Ann Rheum Dis* 76:325.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hinojosa-Azaola 2018** Hinojosa-Azaola A, Jiménez-González A, Alcocer-Castillejos N. Patient and physician perspectives on the impact of health-related quality of life in Mexican patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Int*. 2018 Apr;38(4):631-640.
- Hopkins 2009** Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund V, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 2009;34:447-54.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2024 r.
- ICD-11 2024** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. 2024-01 Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2024 r.
- Jakes 2021** Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, Goulding R, Fahrback K, Tarpey J, Van Dyke MK. Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021 Dec;40(12):4829-4836.
- Juniper 1999** Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14(4):902-7.
- Juniper 2005** Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99(5):553-8.
- Juniper 2006** Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006;100(4):616-21.
- Kanecki 2017** Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Gorynski P. Hospital Morbidity Database for Epidemiological Studies on Churg-Strauss Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2017;980:19-25
- KDIGO 2021** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
- King 2019** King TE, Flaherty KR, Glasscock RJ. Treatment and prognosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). UpToDate. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-pathology-of-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-churg-strauss/abstract/14>
Data ostatniego dostępu: 09.10.2019 r.
- Lanham 1984** Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63(2):65-81.

- Latorre 2016** Latorre M, Baldini C, Seccia V, Pepe P, Novelli F, Celi A, et al. Asthma control and airway inflammation in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016;4(3):512-9.
- Lee 2024** Lee JH, Hong SH, Yu I, Chang MS, Park S, Lee SJ, Kim SH. Incidence, Prevalence, and Mortality of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis in Korea: A Nationwide Population-Based Study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2024 Mar;16(2):168-178.
- Little 2010** Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, Jayne D, Harper L; European Vasculitis Study (EUVAS) Group. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1036-43. doi: 10.1136/ard.2009.109389.
- Luqmani 1994** Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotising vasculitis. *Q J Med* 1994;87:671-8.
- Luqmani 1997** Luqmani RA, Exley AR, Kitis GD, Bacon PA. Disease assessment and management of the vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11(2):423-46.
- Mahr 2004** Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92-9.
- Mahrhold 2019** Mahrhold J, Hellmich B, Csernok E. 1363 ANCA status in eosinophil granulomatosis with polyangiitis: A monocentric cohort analysis of manifestations and relapses of ANCA-positive and ANCA-negative patients. *Rheumatology*. 2019;58(Supplement 2).
- Maritati 2004** Maritati F, Urban ML, Oliva E, Alberici F, Vaglio A, Buzio C. 1519 RCT Methotrexate vs cyclophosphamide as maintenance therapy in severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg Strauss): A subanalysis of the powercime trial. *Presse Medicale*. 2013;42(4 PART 2):696-7.
- Maritati 2017** Maritati F, Alberici F, Oliva E, Urban ML, Palmisano A, Santarsia F, et al. 2413 RCT Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2017;12(10):e0185880.
- Masi 1990** Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(8):1094-100.
- Mercuzot 2021** Mercuzot C, Letertre S, Daien CI, Zerkowski L, Guilpain P, Terrier B, Fesler P, Roubille C. Comorbidities and health-related quality of life in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) - associated vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2021 Jan;20(1):102708. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102708.
- Metzler 2004** Metzler C, Hellmich B, Gause A, Gross WL, de Groot K. Churg Strauss syndrome--successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(6 Suppl 36):S52-61.
- Mohammad 2007** Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1329-37.
- Mohammad 2009** Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology* 2009;48:1560-5.
- Mohammad 2011** Mohammad A, Segelmark M (2011) Prevalence of ANCA associated vasculitis and polyarteritis nodosa in southern sweden-revisited 2010. *Arthritis Rheum* 63.

- Mohammad 2020** Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1;59(Suppl 3):iii42-iii50.
- Mooney 2019** Mooney J, Graham K, Watts RA. Impact of caring for someone with a rare rheumatic condition, views from patients and informal carers-the need for cat-like vigilance. *Rheumatol Adv Pract*. 2019;3(1):rkz003.
- Mukhtyar 2009** Mukhtyar C, Lee L, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009b;68:1827-32.
- Musiał 2023** Musiał J, Sznajd J, Goncerz G, Szczeklik A. Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń. W: *Interna Szczeklika, eMPendium 2023*.
- MZ 17/06/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
- MZ 24/10/2023** 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 urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nesher 2016** Nesher G, Ben-Chetrit E, Mazal B, Breuer GS (2016) The incidence of primary systemic vasculitis in Jerusalem: A 20-year hospital-based retrospective study. *J Rheumatol* 43:1072-1077.
- NFZ 2017** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 11.07.2018r.
- NICE 2024** NICE. Benralizumab with corticosteroids for treating relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [ID6266]. Awaiting development [GID-TA11248]
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11248>
Data ostatniego dostępu: 28.05.2024 r.
- Nielsen 2020** Nilsen AT, Karlsen C, Bakland G, Watts R, Luqmani R, Koldingsnes W. Increasing incidence and prevalence of ANCA-associated vasculitis in Northern Norway. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2316-2324.
- Nilsen 2018** Nilsen AT, Watts RA, Koldingsnes W (2017) Epidemiology of ANCA-associated vasculitis in northern Norway. *Ann Rheum Dis* 76:319.
- Ormerod 2008** Ormerod AS, Cook MC. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. *Intern Med J* 2008;38: 816-23.
- ORPHANET 2019** Orphanet. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=745&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=183&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Churg-Strauss-syndrome&title=Churg-Strauss-syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=745&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=183&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20diseases=Churg-Strauss-syndrome&title=Churg-Strauss-syndrome&search=Disease_Search_Simple)
Data ostatniego dostępu: 03.10.2019 r.
- Padoan 2018** Padoan R, Marconato M, Felicetti M, Cinetto F, Cerchiaro M, Rizzo F, et al. Overall Disability Sum Score for Clinical Assessment of Neurological Involvement in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2018;24(4):197-202
- Pamuk 2016** Pamuk ON, Donmez S, Calayir GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. *Clin Rheumatol* 2016;35:2063-71.
- Papo 2019** Papo M, Sinico R, Teixeira V, Urban ML, Mahrhold J, Cassone G, et al. 1373 Prediction of long-term evolutionary profiles in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (churg-

- strauss) based on baseline and follow-up characteristics. *Rheumatology*. 2019;58(Supplement 2).
- Pearce 2016** Pearce FA, Lanyon PC, Grainge MJ, Shaunak R, Mahr A, Hubbard RB, Watts RA (2016) Incidence of ANCA-associated vasculitis in a UK mixed ethnicity population. *Rheumatology (United Kingdom)* 55:1656-1663.
- Piccirillo 2002** Piccirillo JF, Merritt Jr. MG, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2002;126:41-7.
- Price 2018** Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerckhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018;11:193-204.
- Rathmann 2023** Rathmann J, Segelmark M, Englund M, Mohammad AJ. Stable incidence but increase in prevalence of ANCA-associated vasculitis in southern Sweden: a 23-year study. *RMD Open*. 2023 Mar;9(1):e002949.
- Redondo-Rodriguez 2022** Redondo-Rodriguez R, Mena-Vázquez N, Cabezas-Lucena AM, Manrique-Arija S, Mucientes A, Fernández-Nebro A. Systematic Review and Metaanalysis of Worldwide Incidence and Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *J Clin Med*. 2022 May 4;11(9):2573. doi: 10.3390/jcm11092573.
- Reinhold-Keller 2000** Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J et al. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology* 2000;39:1396-402.
- Reinhold-Keller 2002** Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R et al. No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. *Rheumatology* 2002;41:540-9.
- Reinhold-Keller 2005** Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005;53:93-9.
- Ribi 2008** Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J-P, Lauque D, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: A multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(2):586-94.
- Rodríguez-Muguruza 2016** Rodríguez-Muguruza S, Sanint J, Saenz-Sarda X, et al. (2016) Use of muscle biopsies for the diagnosis of systemic vasculitis in a rheumatology service. *Arthritis and Rheumatology* 68:3926-3928. <https://doi.org/10.1002/art.39977>
- Rodríguez-Pla 2021** Rodríguez-Pla A, Rossello-Urgell J. Trend and Geographic Disparities in the Mortality Rates of Primary Systemic Vasculitis in the United States from 1999 to 2019: A Population-Based Study. *J Clin Med*. 2021 Apr 18;10(8):1759.
- Romero-Gomez 2015** Romero-Gómez C, Aguilar-García JA, García-de-Lucas MD, Cotos-Canca R, Olalla-Sierra J, García-Alegría JJ, Hernández-Rodríguez J (2015) Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol* 33:S-11-18.
- Rubenstein 2023** Rubenstein E, Henneton P, Rivière S, Casanova ML, Broner J, Arnaud E, Oziol E, Quintrec ML, Moranne O, Jorgensen C, Combe B, Bourdin A, Fontaine C, Schiffmann A, Fraison JB, Hallé O, Fraise T, Veyseyre F, Taieb G, Aerts C, Crampette L, Aloviseti C, Guis L, Mehlal S, Papinaud L, Le Quellec A, Guilpain P, Mahr A. Prevalence of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in the south of France, using the capture-recapture method. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Oct 11:kead557. doi: 10.1093/rheumatology/kead557. Epub ahead of print.

- Sable-Fourtassou 2005** Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005;143(9):632-8.
- Sada 2014** Sada KE, Amano K, Uehara R, Yamamura M, Arimura Y, Nakamura Y, Makino H (2014) A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol* 24:640-644
- Sada 2022** Sada KE, Kojo Y, Fairburn-Beech J, Sato K, Akiyama S, Van Dyke MK, Mukai I. The prevalence, burden of disease, and healthcare utilization of patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan: a retrospective, descriptive cohort claims database study. *Mod Rheumatol.* 2022 Feb 28;32(2):380-386.
- Sada 2023** Sada KE, Suzuki T, Joksaitė S, Ju S, Logie J, Mu G, Hwee J, Kunishige H, Ishii T, Adlak A, Vadlamudi H, Alfonso-Cristancho R. Trends in prevalence, treatment use, and disease burden in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan: real-world database analysis. *Mod Rheumatol.* 2023 Nov 1:road104. doi: 10.1093/mr/road104. Epub ahead of print.
- Sada 2023a** Sada KE, Suzuki T, Joksaitė S, Ju S, Mu G, Logie J, et al. AB1633 PREVALENCE TREND OF EGPA AND ANNUAL CHANGES IN ORAL CORTICOSTEROID USE BY PATIENTS WITH EGPA FOLLOWING MEPOLIZUMAB AVAILABILITY IN JAPAN. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2023;82(Suppl 1):2050-1.
- Samson 2013** Samson M, Puechal X, Devilliers H, Ribic C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun.* 2013;43:60-9.
- Sartorelli 2022** Sartorelli S, Chassagnon G, Cohen P, Dunogue B, Puechal X, Regent A, et al. Revisiting characteristics, treatment and outcome of cardiomyopathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss). *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(3):1175-84
- Schroeder 2019** Schroeder JW, Folci M, Losappio LM, Chevillard M, Sinico RA, Mirone C, et al. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies Positivity and Anti-Leukotrienes in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Retrospective Monocentric Study on 134 Italian Patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;180(1):64-71
- Seccia 2013** Seccia V, Baldini C, Latorre M, Fortunato S, Cristofani-Mencacci L, Paggiaro P, et al. Sinonasal involvement in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, ex Churg Strauss Syndrome): A modern look to an ancient problem. *La Presse Médicale.* 2013;42(4):701.
- Seeliger 2014** Seeliger B, Foerster M, Moeser A, Happe J, Kroegel C, Neumann T. Efficacy and safety of IFN-alpha in induction and maintenance of remission in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Single center observational study. *Arthritis and Rheumatology.* 2014;66:S787.
- Seeliger 2017** Seeliger B, Förster M, Happe J, Forberg T, Moeser A, Neumann T, et al. Interferon- α for induction and maintenance of remission in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A single-center retrospective observational cohort study. *Journal of Rheumatology.* 2017;44(6):806-14.
- Silver 2023** Silver J, Deb A, Packnett E, McMorrow D, Morrow C, Bogart M. Characteristics and Disease Burden of Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis Initiating Mepolizumab in the United States. *J Clin Rheumatol.* 2023 Dec 1;29(8):381-387. doi: 10.1097/RHU.0000000000002033.
- Sokołowska 2013** Sokołowska B, Szczeklik W, Piłat O, Wodkowski M, Pieczęćka J, Gąsior J, Szczeklik K, Włodarczyk A, Pacuł K, Musiał J. The impact of current health-related quality of life on future health outlook in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Clin Rheumatol.* 2013 Jun;32(6):779-85. doi: 10.1007/s10067-013-2169-7.

- Solans-Laqué 2020** Solans-Laqué R, Rodriguez-Carballeira M, Rios-Blanco JJ, Fraile G, Sáez-Comet L, Martinez-Zapico A, Frutos B, Solanich X, Fonseca-Aizpuru E, Pasquau-Liaño F, Zamora M, Oristrell J, Fanlo P, Lopez-Dupla M, Abdilla M, García-Sánchez I, Sopeña B, Castillo MJ, Perales I, Callejas JL; Spanish Registry of Systemic Vasculitis, the Autoimmune Systemic Diseases Study Group, and the Spanish Society of Internal Medicine. Comparison of the Birmingham Vasculitis Activity Score and the Five-Factor Score to Assess Survival in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Study of 550 Patients From Spain (REVAS Registry). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul;72(7):1001-1010.
- Thiel 2017** Thiel J, Troilo A, Salzer U, Schleyer T, Halmschlag K, Rizzi M, et al. Rituximab as Induction Therapy in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Refractory to Conventional Immunosuppressive Treatment: A 36-Month Follow-Up Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1556-63.
- Tomasson 2019** Tomasson G, Pagnoux C, Cuthbertson D, Carette S, Khalidi NA, Koenig CL, et al., editors. Assessments of Quality of Life in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*; 2019: WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
- Trivioli 2020** Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology*. 2020;59(Supplement_3):iii84-iii94
- Vinit 2011** Vinit J, Muller G, Bielefeld P, Pfitzenmeyer P, Bonniaud P, Lorcerie B, Besancenot JF (2011) Churg-Strauss syndrome: Retrospective study in Burgundian population in France in past 10 years. *Rheumatol Int* 31:587-593.
- Volmer 2018** Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *European Respiratory Journal*. 2018;52(4):1800703.
- Watanabe 2023** Watanabe R, Hashimoto M. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Latest Findings and Updated Treatment Recommendations. *J Clin Med*. 2023 Sep 15;12(18):5996. doi: 10.3390/jcm12185996.
- Watts 2000** Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43:414–9.
- Wechsler 2023** Wechsler ME, Hellmich B, Cid MC, Jayne D, Tian X, Baylis L, Roufosse F. Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Jun;151(6):1415-1428. doi: 10.1016/j.jaci.2023.03.011.
- Wechsler 2024** Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, Jackson DJ, Roufosse F, Börjesson Sjö L, Fan Y, Jison M, McCrae C, Necander S, Shavit A, Walton C, Merkel PA; MANDARA Study Group. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2024 Mar 7;390(10):911-921. doi: 10.1056/NEJMoa2311155.
- Wiatr 2013** Wiatr E, Gawryluk D. Pierwotne systemowe zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwcytoplazmatycznymi (ANC) – rekomendacje diagnostyczne i lecznicze. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81: 479–491
- Włodarczyk 2020** Włodarczyk A, Biedroń G, Wójcik K, Zdrojewski Z, Masiak A, Czuszyńska Z, Majdan M, Jeleniewicz R, Krajewska M, Kuształ M, Brzosko M, Brzosko I, Dębska-Ślizień A, Storoniak H, Tłustochowicz W, Kur-Zalewska J, Rydzewski A, Madej M, Hawrot-Kawecka A, Stasiak M, Kucharz E, Musiał J, Szczeklik W. ANCA-associated vasculitis patients treated in Polish intensive care units - retrospective characteristics based on the POLVAS registry. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020;52(4):281-286. doi: 10.5114/ait.2020.100047. PMID: 33165878; PMCID: PMC10183786.
- Wojcik 2019** Wojcik K, Wawrzycka-Adamczyk K, Włodarczyk A, Sznajd J, Zdrojewski Z, Masiak A, et al. 1853 Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective analysis of POLVAS registry. *Clinical Rheumatology*. 2019;38(9):2553-63.

- Wójcik 2019** Wójcik K, Wawrzycka-Adamczyk K, Włodarczyk A, Sznajd J, Zdrojewski Z, Masiak A, Czuszyńska Z, Majdan M, Jeleniewicz R, Klinger M, Jakuszko K, Rowaiye O, Brzosko M, Milchert M, Dębska-Ślizień A, Storoniak H, Tłustochowicz W, Kur-Zalewska J, Wisłowska M, Madej M, Hawrot-Kawecka A, Głuszko P, Kucharz E, Musiał J. Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective analysis of POLVAS registry. Clin Rheumatol. 2019 Sep;38(9):2553-2563.
- Zampieri 2021** Zampieri M, Emmi G, Beltrami M, Fumagalli C, Urban ML, Dei LL, et al. Cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): Prospective evaluation at a tertiary referral centre. Eur J Intern Med. 2021;85:68-79.
- ZUS 2024** Opracowanie własne na podstawie informacji zamieszczonych na Portalu Statystycznym ZUS. Dostępne on-line pod adresem: <https://psz.zus.pl/>
Data ostatniego dostępu: 29.07.2024 r.