



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Fasenra (benralizumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń
(ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.2.2025

Data ukończenia: 20 lutego 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAV	Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides</i>)
ACQ-6	Kwestionariusz kontroli astmy (ang. <i>Asthma Control Questionnaire-6</i>)
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADR	Niepożądane działanie leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ANCA	Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibody</i>)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	Analiza racjonalizacyjna
AST	Aminotransferazy asparaginianowej
ATC	Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BEN	Benralizumab
BSR	<i>British Society of Rheumatology</i>
BVAS	Skala aktywności zapalenia naczyń wg. Birmingham (ang. <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
c-ANCA	Cytoplazmatyczny typ przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów
CBWiD	Centralna Baza Wniosków i Decyzji
CeZ	Centrum e-zdrowia
CF	Cyklofosfamid
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	Białko C-reaktywne
dGKS	Doustne glikokortykosteroidy
DMARD	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
DUP	Dupilumab
EGPA	Eozynowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>Eosinophilic granulomatosis & polyangiitis</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European public assessment report
EQ-5D	Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen (ang. <i>five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i>)
EULAR	<i>The European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
EURD	<i>The European Union reference dates</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)

FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FFS	Skala układowego martwiczego zapalenia naczyń (ang. <i>Five Factor Score</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GPA	Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>Granulomatosis With Polyangiitis</i>)
GRADE	Metoda oceny jakości dowodów i opracowania zaleceń (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GTIN	Numer identyfikacji jednostek handlowych (ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HES	Zespół hipereozynofilowy (ang. <i>Hypereosinophilic syndrome</i>)
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
IgA	Immunoglobulina A
IgE	Immunoglobulina E
IgG	Immunoglobulina G
IgG1	Immunoglobulina G1
IgM	Immunoglobulina M
IL-5	Interleukina 5
ILAR	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IV/i.v.	Dożylnie podanie leku (ang. <i>intravenous</i>)
KE	Komisja Europejska
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KZN	Kłębuszkowe zapalenie nerek
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 poz. 686)
LoA	Poziom zgody (ang. <i>level of agreement</i>)
LoE	Poziom dowodów (ang. <i>level of evidence</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	Uzyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MEPO	Mepolizumab
MPA	Mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i>)
MPO	Mieloperoksydaza
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Parameter wyznaczający liczbę osób, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)

NYHA	Skala klasyfikacji objawów niewydolności serca (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OB	Odczyn Biernackiego
OLE	Otwarta faza wydłużona
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OW NFZ	Oddział Warszawski Narodowego Funduszu Zdrowia
p.o.	Podanie doustne leku
p-ANCA	Okolójądrowy typ przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów
PGIS	Patient Global Impressions of Severity
PICOS	P (populacja), I (interwencja), C (komparator), O (wyniki), S (typ badania)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency, New Zeland</i>
PK	Punkt końcowy
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PR3	Proteaza 3
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
RB	Korzyść względna (ang. <i>Relative benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RES	Reslizumab
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RoB2	Ang. Risk of Bias version 2
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	Rentgen
Rtx	Rytuksymab
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) / Średnia ekspozycja
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SNOT-22	Test wyników zatokowo-nosowych (ang. <i>Sino-nasal Outcome Test</i>)
SoC	Standardowa opieka (ang. <i>standard of care</i>)
SoR	Siła rekomendacji (ang. <i>strength of recommendation</i>)
SSQ	Sino-nasal Symptoms Questionnaire

Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	Tomografia komputerowa
UE	Unia Europejska
UPL	Uzgodniony program lekowy
URPL/URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
VDI	Wskaźniku uszkodzenia naczyń (ang. <i>Vasculitis Damage Index</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI	Wskaźnik upośledzenia produktywności i aktywności zawodowej (ang. <i>The Work Productivity and Activity Impairment</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	38
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	39
4. Ocena analizy klinicznej	41
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	41
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	41
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	43
4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania	43
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	44
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	47
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	49
4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	49
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	50
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	56
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	56
4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56
4.3. Komentarz Agencji	60

5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	63
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	63
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	63
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	64
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	64
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	65
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	65
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.....	66
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	67
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	67
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	67
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	67
5.4.	Komentarz Agencji	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	69
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	69
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	73
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	74
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	75
6.4.	Komentarz Agencji	75
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	76
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	77
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	81
10.	Kluczowe informacje i wnioski	83
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
12.	Źródła.....	89
13.	Załączniki.....	91

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.01.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3270.2024.11.DGO
PLR.4500.3271.2024.11.DGO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.
-

Wnioskowana technologia

- Produkty lecznicze:
 - Fasendra, Benralizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp.-strzyk., 1 ml, GTIN: 05000456031516,
 - Fasendra, Benralizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz, 1 ml, GTIN: 05000456059213.
 - Wnioskowane wskazanie:
 - Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

Bezpłatnie.

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca:

AstraZeneca AB
Szwecja, S151 85, Södertälje

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.01.2025 r., znak PLR.4500.3270.2024.11.DGO PLR.4500.3271.2024.11.DGO (data wpływu do AOTMiT 10.01.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Fasenra, (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp.-strzyk., 1 ml, GTIN: 05000456031516;
- Fasenra, (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz, 1 ml, GTIN: 05000456059213;

w ramach nowego modułu programu lekowego programu lekowego B.75. Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8).

Ponadto w Zleceniu wystosowano prośbę o wskazanie: „czy właściwym w opinii AOTMiT jest określenie aktywnej postaci EGPA w ramach programu jako wartość BVAS ≥ 2 ”?

W Zleceniu MZ wskazano, iż: *zgodnie ze wskazaniem Wnioskodawcy oraz Konsultanta Krajowego oraz informuję, iż definicja adekwatnej odpowiedzi nie zawiera braku nowych objawów choroby gdyż zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego – „BVAS jest wartością bezwzględną, a więc jeżeli jego wartość jest niższa to nawet jeżeli pojawi się nowy objaw nie ma on wpływu na zwiększenie aktywności choroby – czyli na wartość BVAS bo może być to objaw tej choroby ale nieistotny i nie wymagający eskalacji czy zmiany leczenia”.*

Odpowiedź na wskazane w piśmie kwestie zawarto w rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.02.2025 r., znak OT.423.1.2.2025.14.MR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.02.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Fasenra (benralizumab) w leczeniu w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.0 Kraków – ostatnia aktualizacja dnia 31 lipca 2024;
- Fasenra (benralizumab) w leczeniu w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) Analiza efektywności klinicznej, decyzyjnego Wersja 1.0 Kraków – ostatnia aktualizacja dnia 31 lipca 2024;
- Fasenra (benralizumab) w leczeniu w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) Analiza ekonomiczna decyzyjnego Wersja 1.1 Kraków – ostatnia aktualizacja dnia 11 lutego 2025;
- Fasenra (benralizumab) w leczeniu w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Analiza wpływu na budżet, decyzyjnego Wersja 1.1 Kraków – ostatnia aktualizacja dnia 11 lutego 2025,
- Fasenra (benralizumab) w leczeniu w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Odpowiedź na pismo OT.423.1.2.2025.14.MR z dnia 07.02.2025 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN*	<ul style="list-style-type: none"> • Fasenra, Benralizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp.-stryk., 1 ml, GTIN: 05000456031516, • Fasenra, Benralizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz, 1 ml, GTIN: 05000456059213.
Kod ATC	R03DX10 (leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych)
Substancja czynna	benralizumab
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 R111 na immunologicznych komórkach efektorowych, np. komórkach NK (ang. natural killer). Prowadzi to do apoptozy eozynofilów i bazofilów w mechanizmie wzmożonej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), co łagodzi zapalenie eozynofilowe.
Wnioskowane wskazanie	PL B.75 Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)
Kryteria kwalifikacji	<p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez 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 ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA).</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) udokumentowane rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, w tym kryteriami klasyfikacyjnymi wg ACR/EULAR; 3) aktywna postać EGPA (BVAS \geq 2) pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR: <ol style="list-style-type: none"> 3.1) <i>postać nawracająco-ustępująca</i> definiowana jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 2) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu, pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, w tym glikokortykosteroidów w dawce \geq7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatiopryny lub metotreksatu lub mykofenolanu mofetilu, lub 3.2) <i>postać oporna na leczenie</i> w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu definiowana jako: <ol style="list-style-type: none"> 3.2.1) brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby (BVAS < 2) 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 mofetilu lub rytuksymab, lub 3.2.2) nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 2) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, w tym glikokortykosteroidy w dawce \geq7.5 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 prednizonu.

	<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> <p>7) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>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>U pacjentów z zajęciem istotnych dla życia i zdrowia narządów, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w programie po nieskuteczności leczenia GKS w monoterapii.</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>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 4.
Kryteria oceny skuteczności leczenia	<p>W celu potwierdzenia skuteczności leczenia pacjent musi uzyskać adekwatną odpowiedź na leczenie definiowaną jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) uzyskanie niskiej aktywności choroby zdefiniowanej jako wynik w skali BVAS < 2 – po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia; lub 2) spadek wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50% – po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia; oraz 3) utrzymywanie się adekwatnej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (+/- 1 miesiąc) w trakcie aktywnego leczenia w programie (obligatoryjnie, niezależnie które kryterium spełniono po 6 miesiącach terapii).
Kryteria wyłączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzyskanie trwałej remisji choroby (BVAS = 0) lub trwałej niskiej aktywności choroby (BVAS < 2), które w lekarza prowadzącego umożliwiają wstrzymanie podawania leku w ramach programu; 2) niespełnienie kryteriów oceny skuteczności o których mowa w pkt 3 <i>Kryteria oceny skuteczności leczenia</i>; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) ciąża, z wyjątkiem sytuacji, gdy potencjalne korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu; 5) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza; 6) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 7) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów, dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia
Kryteria ponownego włączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) U pacjentów, u których leczenie wstrzymano z powodu uzyskania trwałej remisji choroby (BVAS 0), w przypadku wzrostu aktywności mierzonej wartością BVAS \geq 1, pacjent może ponownie rozpocząć leczenie bez wstępnej kwalifikacji; 2) U pacjentów, u których leczenie wstrzymano z powodu uzyskania trwałej niskiej aktywności choroby (BVAS < 2), w przypadku wzrostu aktywności mierzonej wartością BVAS \geq 2, pacjent może ponownie rozpocząć leczenie bez wstępnej kwalifikacji.
Dawkowanie	Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka benralizumabu to 30 mg podawane podskórnymie co 4 tygodnie.
Modyfikacja dawkowania	Czasowe wstrzymanie leczenia lub wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii oraz sposób podawania, w tym ewentualne zmniejszenie dawki, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL lub przyjętą praktyką kliniczną.
Kontynuacja leczenia w warunkach domowych	<p>Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe.</p> <p>Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego.</p> <p>Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia.</p>

	Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.
Badania przed kwalifikacją do programu	<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 oraz innych leków; 2) morfologia krwi z rozmazem z określeniem bezwzględnej liczby eozynofiliów; 3) badanie ogólne moczu; 4) dobową proteinuria (jeśli dotyczy) 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST); 6) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP); 7) oznaczenie stężenia kreatyniny/GFR w surowicy krwi; 8) badanie kału na pasożyty; 9) stężenie immunoglobulin IgG, IgM, IgA, IgE 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 ciąży (u kobiet w wieku rozrodczym); 16) Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy (do decyzji lekarza).
Monitorowanie leczenia mepolizumabem	<p>Badania wykonywane co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc):</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) dobową proteinuria (jeśli dotyczy) 8) oznaczenie c-ANCA i p-ANCA (jeśli dotyczy) 9) ECHO serca (do decyzji lekarza) 10) spirometria (do decyzji lekarza); 11) RTG lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza)
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (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 terapii zawartego w punkcie 3 <i>Kryteria wyłączenia</i> tj. wynik w skali BVAS oraz przyjmowana dawka prednizonu lub jego ekwiwalentu; 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.

Zródło: ChPL Fasenna; Uzgodniony program lekowy.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego¹

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2022 r. Rozszerzenie wskazań dla Fasenna (benralizumab) o eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA): 24 października 2024 r. (data decyzji wydana przez Komisję Europejską)².</p>
---	---

¹ https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/fasenna-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 13.02.2025 r.]

² <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1252.htm> f [dostęp: 13.02.2025.]

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Astma</u></p> <p>Produkt leczniczy Fasenra 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</p> <p><u>Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)</u></p> <p>Produkt leczniczy Fasenra jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. • Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

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

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Fasenra, Benralizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp.-strzyk., 1 ml, GTIN: 05000456031516 - [REDACTED] • Fasenra, Benralizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz, 1 ml, GTIN: 05000456059213, - [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach nowego modułu programu lekowego B.75 „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M30.1, M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1199,0 Benralizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Fasenra (benralizumab, BEN) o leczenie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA). Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Fasenra definiowane jest poprzez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem nowego modułu programu lekowego B.75. „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M30.1, M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Fasenra o szczegółowe kryteria włączenia do programu.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Fasenra jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Fasenra w ocenianym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Fasenra obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. Risk Sharing Scheme),

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

M30.1 Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (zespół Churga i Straussa)

Inne terminy: Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń, Guzkowe zapalenie tętnic z zajęciem płuc

EGPA jest chorobą rzadką³.

Definicja

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA,) to martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym w różnych tkankach i narządach, często zajmujące drogi oddechowe oraz martwicze zapalenie głównie małych i średnich naczyń z astmą i eozynofilią. Często występują polipy nosa oraz ziarniniakowe lub nieziarniniakowe zapalenie poza naczyniami krwionośnymi, takie jak nieziarniniakowe eozynofilowe zapalenie płuc, mięśnia sercowego i przewodu pokarmowego.

Etiologia

Chociaż dokładna etiologia EGPA jest nieznaną, wyraźne cechy alergii i obecność kompleksów immunologicznych, zwiększonej odporności komórek T oraz modyfikacji humoralnej wskazują, że zespół ten może być chorobą autoimmunologiczną. U około 40% pacjentów EGPA związana jest z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów, zwłaszcza okołojądrowych-ANCA/MPO-ANCA. Z wystąpieniem EGPA wiąże się obecność antagonistów receptora leukotrienowego, lecz do tej pory wyraźna rola przyczynowa w indukowaniu choroby nie została wykazana.

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy i zmiany narządowe:

- 1) objawy ogólne – gorączka, osłabienie, utrata łaknienia, chudnięcie;
- 2) zmiany w układzie oddechowym – astma (u >95%; zwykle ciężka), alergiczny nieżyt nosa, często polipy nosa, ostre lub przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, wysięk opłucnowy, rzadko krwiopłucie wskutek krwawienia do pęcherzyków płucnych;
- 3) zmiany w układzie nerwowym – mononeuropatia wieloogniskowa (u ~70%), polineuropatia symetryczna (u ~60%), objawy ze strony OUN (rzadko);
- 4) zmiany w nerkach – kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN);
- 5) 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;
- 6) zmiany skórne – plamica uniesiona, rzadziej guzki podskórne, pokrzywka, siność siatkowata, grudki ulegające owrzodzeniu;
- 7) 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;
- 8) inne (rzadko) – uropatia zaporowa (w wyniku zwężenia moczowodu lub obecności ziarniniaków w gruczole krokowym), ból i osłabienie mięśni, ból stawów (zwykle bez wysięku), zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej.

Przebieg naturalny:

- 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.);
- faza eozynofilii – objawy związane z naciekami w tkankach, np. w płucach lub przewodzie pokarmowym;
- 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.

³ <https://choroby-rzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/183> [dostęp: 10.02.2025 r.]

Ten klasyczny schemat nie zawsze ma miejsce. Niekiedy poszczególne etapy (stadia) mogą się nakładać lub pojawiać w innej kolejności (np. astma po ujawnieniu zapalenia naczyń).

Rozpoznanie

Badania pomocnicze:

- 1) badania laboratoryjne: eozynofilia krwi obwodowej (często $>1500/\mu\text{l}$), podwyższony poziom odczynu Biernackiego (OB.) i białka C-reaktywnego (CRP), niedokrwistość normocytowa, cechy zajęcia nerek (krwinkomocz, białkomocz, niekiedy nerczycowy), przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, MPO-ANCA);
- 2) badania obrazowe: w RTG i TK obraz przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, cechy krwawienia pęcherzykowego;
- 3) badania czynnościowe płuc: zmiany typowe dla astmy;
- 4) badanie histologiczne: odcinkowe martwicze zapalenie małych i średnich naczyń, martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym (może też występować nieziarniniakowe zapalenie z naciekiem eozynofilowym).

Kryteria rozpoznania:

Na podstawie typowego obrazu klinicznego i – jeśli jest dostępne – badania histologicznego zajętego narządu. Kryteria klasyfikacyjne wg Lanhama: astma, eozynofilia krwi obwodowej ($>1500/\mu\text{l}$ lub $>10\%$ liczby leukocytów) i objawy zapalenia naczyń ≥ 2 narządów poza płucami.

Poniżej w tabeli przedstawiono kryteria klasyfikacyjne wg ACR/EULAR z 2022 r.:

Tabela 4. Kryteria klasyfikacyjne EGPA wg ACR/EULAR (2022)*

	Kryteria	Punktacja
Kliniczne	obturacyjna choroba dróg oddechowych	3
	polipy nosa	3
	mononeuropatia wielogniskowa	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

Do spełnienia kryteriów klasyfikacyjnych wymagane jest uzyskanie ≥ 6 pkt z 7 kategorii.

*Kryteria stosować u chorych z rozpoznaniem zapaleniem małych lub średnich naczyń w celu zakwalifikowania chorego do EGPA. Przed kwalifikacją wyklucz inne choroby mogące być przyczyną objawów.

Rozpoznanie różnicowe:

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).

Epidemiologia

W Europie zapadalność ocenia się na 0,3-3,7/mln osób, a chorobowość na 10,7-14/mln mieszkańców. Wydaje się, że choroba jest zbyt rzadko rozpoznawana z powodu restrykcyjnych kryteriów patomorfologicznych. Szczególną uwagę powinno się zwrócić na chorych na astmę, wśród których EGPA występuje dużo częściej (34-67/mln) niż w pozostałej populacji. Choroba może ujawnić się w każdym wieku ale w analizowanych grupach średnia wynosi 48 lat. Nie stwierdza się dominacji płci.

Rokowanie

Rokowanie zależy od obecności niekorzystnych czynników, do których zalicza się wiek >65 lat, zajęcie układu sercowo-naczyniowego, zajęcie nerek z niewydolnością nerek, zajęcie układu nerwowego i pokarmowego. Śmiertelność w ciągu 5 lat wśród chorych na EGPA bez w/w obciążeń wynosi 9%, z 1 czynnikiem – 20%, a z 2 i więcej – 40%. Generalnie 5 lat przeżywa 89% chorych na EGPA, przy czym dotyczy to 95% chorych z ANCA (+) i 88% chorych z ANCA (-). Pięcioletni czas do nawrotu wynosi dla całej grupy 65%, przy czym dotyczy to 58% chorych z ANCA(+) i 67% chorych z ANCA(-). Czynnikiem stwarzającym większe ryzyko nawrotu są obecność ANCA i eozynofilia wstępna. Główną przyczyną śmierci w EGPA są najczęściej powikłania sercowe

(niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa. Mimo leczenia, następstwa neurologiczne rzadko ustępują całkowicie.

Leczenie

Leczenie indukujące remisję postaci ciężkiej (zagrożającej życiu lub czynności narządów) – GKS w pulsach i.v. lub p.o. w dużej, możliwie szybko zmniejszanej dawce, zwykle w połączeniu z cyklofosfamidem, ew. rytuksymabem. U chorych przyjmujących rytuksymab lub cyklofosfamid zaleca się zastosowanie profilaktyki zakażenia *Pneumocystis jiroveci* za pomocą kotrimoksazolu.

W postaci nieciężkiej stosuje się GKS p.o., w postaci nieciężkiej lub oporności na leczenie, w połączeniu z mepolizumabem (przeciwciało przeciwko IL-5) w dawce 300 mg s.c. co miesiąc. Można rozważyć także GKS w skojarzeniu z metotreksatem, azatiopryną albo mykofenolanem mofetylu (ew. rytuksymabem albo w monoterapii). U chorych z chorobą rozpoznaną podczas przyjmowania leków przeciwleukotrienowych sugeruje się kontynuowanie leczenia przeciwleukotrienowego.

W leczeniu podtrzymującym remisję (≥ 1 rok, u chorych z nawrotami dłużej, nawet przewlekłe) należy rozważyć stosowanie metotreksatu, azatiopryny, mepolizumabu (może być preferowany u chorych z nawrotami niezagrażającymi czynności narządów), rytuksymabu albo mykofenolanu mofetylu.

W leczeniu ciężkiego nawrotu należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu (zarówno u chorych, u których remisję uzyskano przy użyciu rytuksymabu, jak i chorych leczonych wcześniej cyklofosfamidem).

U chorych z nieciężkim nawrotem (astma lub zapalenie nosa i zatok przynosowych) podczas stosowania metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu lub GKS w monoterapii należy rozważyć dodanie mepolizumabu. 5 lat przeżywa ~80% chorych.

Źródła: Medycyna Praktyczna 2024, Wiatr 2015, orpha.net 2014, Klasyfikacja ICD-10 2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA Fasentra uzyskano dane z bazy NFZ, dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: M30.1 oraz koszty świadczeń związanych z leczeniem tych pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem guzkowe zapalenie tętnic z zajęciem płuc [zespół Churga-Strauss] (ICD-10: M30.1) w okresie 2021 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)		2021	2022	2023	2024*
u których sprawozdano kod główny wg ICD-10: M30.1	≥ 18 lat	308	363	374	316
	Ogółem	312	363	377	321
u których sprawozdano kod główny wg ICD-10: M30.1, w wieku ≥ 18 lat ze sprawozdanym świadczeniem dot. leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej*		2	10	20	33

*Dane dla I półrocza 2024 r.

bd – brak danych

*suma pacjentów, u których sprawozdano świadczenie: „Produkt leczniczy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej dla PSZ do poziomu: III stopnia, ogólnopolskiego, onkologicznego, pediatrycznego, pulmonologicznego” lub „Produkt leczniczy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej w aplikacji CBWiD”

Tabela 6. Liczba świadczeń i wartość rozliczonych świadczeń u pacjentów z rozpoznaniem guzkowe zapalenie tętnic z zajęciem płuc [zespół Churga-Strauss] (ICD-10: M30.1) w okresie 2021 r. – 2024 r. (źródło: baza SWIAD)

Produkt jednostkowy (nazwa)		2021	2022	2023	2024*
Suma wartości rozliczonych świadczeń u pacjentów ≥6 lat z rozpoznaniem głównym ICD-10: M30.1 [PLN]	PRODUKT LECZNICZY W RAMACH RATUNKOWEGO DOSTĘPU DO TECHNOLOGII LEKOWEJ dla PSZ DO POZIOMU: III STOPNIA, OGÓLNOPOLSKIEGO, ONKOLOGICZNEGO, PEDIATRYCZNEGO, PULMONOLOGICZNEGO	58 347	215 943	bd	bd
	PRODUKT LECZNICZY W RAMACH RATUNKOWEGO DOSTĘPU DO TECHNOLOGII LEKOWEJ W APLIKACJI CBWiD	bd	219 847	1 153 515	942 585
	D55 ZIARNINIANKI, CHOROBY PŁUC ALERGICZNE I Z AUTOIMMUNIZACJI	1 350 755	2 381 490	3 200 707	1 722 121,35
	LECZENIE PRZETOCZENIAMI IMMUNOGLOBULIN	56 219	bd	714 508	374 199,59
Ogółem koszt rozliczonych świadczeń [mln PLN]		2,04	3,77	6,39	3,47

*Dane dla I półrocza 2024 r.

bd – brak danych

Dodatkowo w toku prac analitycznych odnaleziono dane z Centrum e-Zdrowia (CeZ, cez.gov.pl)⁴ opublikowane w 2024 r., gdzie zestawiono liczbę pacjentów, którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: M30.1 Guzkowate zapalenie naczyń z zajęciem płuc [Zespół Churga-Strauss] oraz liczbę pacjentów, którym sfinansowano substancję czynną: mepolizumabum w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL), w podziale na lata 2015-2024. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 7. Dane CeZ dot. pacjentów z rozpoznaniem ICD M30.1

Kategoria	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024*
Liczba pacjentów, którym w latach 2015-2024 udzielono świadczeń sprawozdanych z rozpoznaniem głównym M30.1 Guzkowe zapalenie naczyń z zajęciem płuc [Zespół Churga-Strauss] wg ICD-10										
poniżej 18 r. ż.	5	6	6	<5	6	<5	<5	0	<5	5
powyżej 18 r. ż.	244	242	293	303	310	275	309	363	374	352
Liczba pacjentów, którym w latach 2015-2024 udzielono świadczeń sprawozdanych z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym M30.1 Guzkowe zapalenie naczyń z zajęciem płuc [Zespół Churga-Strauss] wg ICD-10										
poniżej 18 r. ż.	9	8	6	<5	8	6	5	<5	5	5
powyżej 18 r. ż.	288	305	337	359	379	325	370	429	460	442
Liczba pacjentów, którym udzielono świadczeń sprawozdanych z substancją czynną mepolizumabum w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL) oraz rozpoznaniem M30.1 (Guzkowe zapalenie naczyń z zajęciem płuc [Zespół Churga-Strauss]) wg ICD-10 (rozpoznanie sprawozdane jako rozpoznanie główne lub rozpoznanie współistniejące przy rozpoznaniu głównym Z51)										
poniżej 18 r. ż.	-							0	0	0
powyżej 18 r. ż.	-							<5	6	5

*Dane do 31 08 2024 r.

⁴ <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zespol-churga-strauss> [dostęp: 17.02.2025 r.]

Eksperci kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<p>Dorośli pacjenci z postacią nawracająco-ustępującą definiowaną jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 2) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu, 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 mofetilu, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*</p>	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii			
	<i>W okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu – około 30 chorych; przy wyłączeniu kryterium czasu i konieczności stosowania immunosupresji – około 200 chorych</i>	20-30	50%	Szacunki własne
	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii			
Na podstawie ostatnich danych z piśmiennictwa można wykazano częstość występowania EGPA w Europie na 2-40/ 1 mln populacji czyli 0d 78 do 1000 osób Dane z NFZ przedstawione w Rekomendacjach AOTMiT nr 121/2024z 05.11.2024 wykazało 337 chorych z tą chorobą w 2023 roku.	Roczna zapadalność EGPA na podstawie danych z piśmiennictwa 0,5-4,0 przypadków /1 mln mieszkańców w Polsce wynosi 15-60 przypadków na rok	Zgodnie z kryteriami kwalifikującymi do Programu Lekowego szacunkowa odsetek chorych będzie wynosić około 40-50%	1. Hwee J, Harper L, Fu Q, et al. Prevalence, incidence and healthcare burden of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in the United Kingdom. ERJ Open Res 2024; in press (https://doi.org/10.1183/23120541.00430-2023). 2. Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, Goulding R, Fahrbach K, Tarpey J, et al. Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. 40. Clinical Rheumatology; 2021. 3. K. Wójcik, K. Wawrzycka-Adamczyk, A. Włodarczyk et al. Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides—retrospective analysis of POLVAS registry. Clinical Rheumatology (2019) 38:2553–2563	
<p>Dorośli pacjenci z postacią oporną na leczenie w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu definiowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby (BVAS < 2) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 2) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*. 	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii			
	<i>Okolo 20 chorych</i>	5	50%	Szacunki własne
	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii			
	<i>Okolo 70% chorych z tą chorobą</i>	<i>Okolo 70% chorych z tą chorobą</i>	<i>Okolo 50%</i>	Szacunki własne PL

PL –program lekowy

*Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego.

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 12-13.02.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie zaleceń dotyczących postępowania w przypadku eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangitis, EGPA), wcześniej znanej jako zespół Churga-Strauss.

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- American College of Rheumatology (ACR), <https://rheumatology.org/>;
- British Society of Rheumatology (BSR), <https://www.rheumatology.org.uk/guidelines/>;
- Guidelines International Network, <https://g-i-n.net/>;
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR), <http://www.ilar.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), <https://pta.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR), <https://www.reumatologia.ptr.net.pl/>;
- The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), <https://www.eular.org/>;
- Trip database, <https://www.tripdatabase.com/>;
- UpToDate, <https://www.uptodate.com/contents/search>.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google i Google Scholar, używając haseł: „eosinophilic granulomatosis with polyangitis”, „EGPA”, „Churg-Strauss syndrome”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus”, „eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń”, „zespół Churga-Strauss”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 3 dokumenty, w których omówiono leczenie pacjentów z eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangitis, EGPA) – wytyczne amerykańskie (ACR 2021) europejskie (EULAR 2024) oraz wytyczne oparte na dowodach, które zostały stworzone przez multidyscyplinarny zespół specjalistów z zakresu immunologii, nefrologii i medycyny wewnętrznej (Emmi 2023).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ACR 2021 (USA)	<p>Leczenie zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), w tym eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA; d. zespół Churga i Strauss)</p> <p>EGPA charakteryzuje się różnymi cechami, w tym astmą/alergicznym nieżytem nosa, eozynofilią obwodową i tkankową oraz zapaleniem naczyń. Ponieważ te cechy kliniczne mogą potencjalnie mieć różną odpowiedź na leczenie, podejście do leczenia jest zazwyczaj oparte na cechach choroby i jej nasileniu u pacjenta.</p> <p><u>Indukcja remisji w przypadku aktywnej, ciężkiej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z aktywnym, ciężkim EGPA warunkowo zaleca się leczenie cyklofosfamidem lub rytuksymabem niż mepolizumabem w celu indukcji remisji (poziom dowodów: niski). <p><u>Indukcja remisji w przypadku aktywnej, nieciężkiej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z aktywnym, nieciężkim EGPA, warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia mepolizumabem i GKS niż metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu i GKS (poziom dowodów: bardzo niski). • W przypadku pacjentów z aktywnym, nieciężkim EGPA warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu i GKS niż samymi GKS (poziom dowodów: niski). • W przypadku pacjentów z aktywnym, nieciężkim EGPA warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu i GKS niż cyklofosfamidem lub rytuksymabem i GKS (poziom dowodów: bardzo niski do niski). <p><u>Podtrzymanie remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z ciężką postacią EGPA, których choroba weszła w remisję po leczeniu cyklofosfamidem, warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu niż rytuksymabem w celu utrzymania remisji (poziom dowodów: bardzo niski). • W przypadku pacjentów z ciężką postacią EGPA, u których choroba weszła w fazę remisji, warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu niż mepolizumabem w celu utrzymania remisji (poziom dowodów: bardzo niski).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leczenie nawrotu choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z ciężkimi objawami choroby po wcześniejszej skutecznej indukcji remisji cyklofosfamidem, warunkowo zaleca się leczenie rytuksymabem niż cyklofosfamidem w celu przywrócenia remisji (poziom dowodów: bardzo niski). W przypadku pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z ciężkimi objawami choroby po wcześniejszej skutecznej indukcji remisji za pomocą rytuksymabu, warunkowo zaleca się leczenie rytuksymabem niż przejście na cyklofosfamid w celu przywrócenia remisji (poziom dowodów: bardzo niski). W przypadku pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z nieciężkimi objawami choroby (astma i/lub choroba zatok przynosowych) podczas leczenia metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu, warunkowo zaleca się dodanie mepolizumabu niż zmianę na inny lek (poziom dowodów: bardzo niski). W przypadku pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z nieciężkimi objawami choroby (astma i/lub choroba zatok przynosowych) podczas przyjmowania małych dawek GKS i bez innej terapii, warunkowo zaleca się dodanie mepolizumabu niż dodawanie metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu (poziom dowodów: bardzo niski). W przypadku pacjentów z EGPA i wysokim poziomem IgE w surowicy, u których wystąpił nawrót z nieciężkimi objawami choroby (astma i/lub choroba zatok) podczas leczenia metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu, warunkowo zaleca się dodanie mepolizumabu niż omalizumabu (poziom dowodów: bardzo niski). <p><u>Inne kwestie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z nowo zdiagnozowanym EGPA otrzymujących inhibitory leukotrienów, warunkowo zaleca się kontynuowanie stosowania inhibitorów leukotrienów niż ich odstawianie (poziom dowodów: bardzo niski). W przypadku pacjentów z EGPA warunkowo zaleca się wykonanie echokardiogramu w momencie rozpoznania (poziom dowodów: bardzo niski). W przypadku pacjentów z EGPA warunkowo zaleca się stosowanie the Five-Factor Score (FFS) w celu ukierunkowania terapii (poziom dowodów: bardzo niski). W przypadku pacjentów z EGPA, którzy otrzymują cyklofosfamid lub rytuksymab, warunkowo zaleca się przepisywanie leków profilaktycznych w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>. (poziom dowodów: niski). <p><u>Przyjęte definicje wybranych terminów stosowanych w rekomendacjach i niesklasyfikowanych stanowiskach dot. EGPA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aktywna choroba – nowe, utrzymujące się lub nasilające objawy kliniczne i/lub objawy przypisywane EGPA niezwiązane z wcześniejszym uszkodzeniem; ciężka choroba – zapalenie naczyń z objawami zagrażającymi życiu lub narządom (np. krwotok pęcherzykowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie wielonerwowe, zajęcie serca, niedokrwienie krezki, niedokrwienie kończyn/palców); choroba nieciężka – zapalenie naczyń bez objawów zagrażających życiu lub narządom (np. zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, astma, łagodne objawy ogólnoustrojowe, niepowikłana choroba skóry, łagodne zapalenie stawów); remisja – brak objawów klinicznych przypisywanych EGPA podczas leczenia immunosupresyjnego lub po jego wyłączeniu; nawrót – nawrót aktywnej choroby po okresie remisji; oporność – utrzymująca się aktywna choroba pomimo odpowiedniego przebiegu leczenia immunosupresyjnego. <p><u>Rekomendowane dawkowanie mepolizumabu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 300 mg (podskórnym) co 4 tygodnie (dorośli). <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> <i>Niniejsze wytyczne zostały opracowane zgodnie z procesem opracowywania wytycznych American College of Rheumatology (ACR) przy użyciu metodologii Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) w celu oceny jakości dowodów i opracowania zaleceń.</i> <i>Silne zalecenie – poparte dowodami o umiarkowanej lub wysokiej jakości. W przypadku silnego zalecenia rekomendowany sposób postępowania dotyczyłby wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów. Tylko niewielka część lekarzy/pacjentów nie chciałaby przestrzegać zalecenia. W rzadkich przypadkach silne zalecenie może opierać się na dowodach o bardzo niskiej lub niskiej pewności.</i> <i>Warunkowe zalecenie – poparte dowodami o niższej jakości lub bliską równowagą między pożądanymi i niepożądanymi wynikami. W przypadku warunkowego zalecenia zalecany sposób postępowania dotyczyłby większości pacjentów, ale alternatywa jest rozsądnym rozważeniem. Warunkowe zalecenia zawsze uzasadniają wspólne podejście do podejmowania decyzji. Podaje się pewne warunki, przy spełnieniu których można rozważyć alternatywę.</i> <i>Konflikt interesów: w publikacji nie przedstawiono oświadczenia autorów o konfliktach interesów.</i> <i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EULAR 2024 (Europa)</p>	<p>Diagnostyka i leczenie dorosłych pacjentów z zapaleniem naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), w tym eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)</p> <p><u>Indukcja remisji EGPA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu indukcji remisji w nowo występującym lub nawracającym EGPA z objawami zagrażającymi narządom lub zagrażającymi życiu, zaleca się leczenie kombinacją dużych dawek glikokortykosteroidów i cyklofosfamidu. Alternatywą może być skojarzenie dużych dawek glikokortykosteroidów i rytuksymabu (LoE: 2B, SoR: B). • W celu indukcji remisji w nowo powstałym lub nawracającym EGPA bez objawów zagrażających narządom lub życiu zaleca się leczenie glikokortykosteroidami (LoE: 2B, SoR: B). • W celu indukcji remisji u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA bez aktywnej choroby zagrażającej narządom lub życiu zaleca się stosowanie mepolizumabu (LoE: 1B, SoR: B). <p><u>Utrzymanie remisji EGPA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu utrzymania remisji EGPA po indukcji remisji choroby zagrażającej narządom lub życiu, należy rozważyć leczenie metotreksatem†, azatiopryną‡, mepolizumabem‡ lub rytuksymabem‡ (‡: LoE: 4, SoR: C; †: LoE: 2B, SoR: B). • W celu utrzymania remisji nawracającego EGPA po indukcji remisji z powodu objawów niezagrażających narządom lub życiu w momencie nawrotu, zaleca się leczenie mepolizumabem (LoE: 1B, SoR: A). • LoE określono dla różnych części każdego zalecenia (oznaczono je różnymi znakami, takimi jak * lub †). <p><u>Przyjęte definicje dotyczące stanów aktywności choroby w AAV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna choroba – obecność typowych oznak, objawów lub innych cech (takich jak kłębuszkowe zapalenie nerek lub guzki płucne) aktywnego AAV; • remisja – brak typowych oznak, objawów lub innych cech aktywnego AAV z terapią immunosupresyjną lub bez niej; • trwała remisja – brak typowych oznak, objawów lub innych cech aktywnego AAV przez określony czas, z terapią immunosupresyjną lub bez niej; • odpowiedź - ≥50% reedukacja wyniku aktywności choroby i brak nowych objawów; • nawrót – nawrót aktywnego AAV po okresie remisji; • oporność – niezmiennione lub nasilone oznaki, objawy lub inne cechy aktywnego AAV po okresie standardowej terapii indukcyjnej (należy wykluczyć uszkodzenia, infekcje, skutki uboczne leczenia lub choroby współistniejące, jako potencjalne przyczyny utrzymujących się lub nasilonych objawów choroby). <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p>Poziom dowodów (LoE):</p> <p>1A – na podstawie metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych, 1B – na podstawie co najmniej jednego randomizowanego badania kontrolowanego, 2A – na podstawie co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji, 2B – na podstawie co najmniej jednego rodzaju badania quasi-eksperymentalnego, 3 – na podstawie badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji lub badania kliniczno-kontrolne, 4 – na podstawie raportów lub opinii komitetów ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów.</p> <p>Siła rekomendacji (SoR):</p> <p>A – dowody poziomu 1, B – dowody poziomu 2 lub zalecenia ekstrapolowane z dowodów poziomu 1, C – dowody poziomu 3 lub zalecenia ekstrapolowane z dowodów poziomu 1 lub 2, D – dowody poziomu 4 lub zalecenia ekstrapolowane z dowodów poziomu 2 lub 3.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> w publikacji przedstawiono oświadczenia autorów o konfliktach interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> EULAR.</p>
<p>Emmi 2023</p>	<p>Wytyczne oparte na dowodach dotyczące diagnostyki i leczenia eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie indukujące remisję powinno być dostosowane na podstawie objawów klinicznych o znaczeniu prognostycznym. Przy wyborze strategii indukujących remisję należy wziąć pod uwagę objawy zagrażające narządom ujęte w Five-Factor Score (niewydolność nerek, białkomocz, kardiomiopatia, zajęcie przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego), a także neuropatię obwodową i inne rzadkie objawy (na przykład krwawienie pęcherzykowe) (LoE: 2b, SoR: B, LoA: 9,5). • W celu indukcji remisji u pacjentów z nowo występującym, aktywnym EGPA, glikokortykosteroidy powinny być podawane jako terapia początkowa. U pacjentów z ciężką postacią choroby (niekorzystne czynniki prognostyczne omówione w rekomendacji powyżej) należy dodać cyklofosamid lub jako alternatywę, rytuksymab. U pacjentów z chorobą o łagodnym przebiegu należy stosować wyłącznie glikokortykosteroidy (LoE: 2b, SoR: B, LoA: 8,4). • W celu utrzymania remisji u pacjentów z ciężkim EGPA zalecamy stosowanie rytuksymabu, mepolizumabu lub tradycyjnych DMARD w połączeniu z glikokortykosteroidami. U pacjentów z łagodnym EGPA sugerujemy stosowanie glikokortykosteroidów w monoterapii lub w połączeniu z mepolizumabem. Glikokortykosteroidy należy stopniowo zmniejszać do minimalnej skutecznej dawki w celu zmniejszenia toksyczności (LoE: 2b, SoR: B, LoA: 8,2).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót EGPA jest definiowany jako nawrót objawów klinicznych przypisywanych aktywnej chorobie po okresie remisji. Konieczność zwiększenia dawki glikokortykoidów lub rozpoczęcia lub zwiększenia dawki leku immunosupresyjnego należy również uznać za nawrót. Nawrót lub nowy początek układowego zapalenia naczyń (nawrót układowy) należy odróżnić od izolowanego zaostrzenia astmy i objawów laryngologicznych (nawrót oddechowy) (LoE: 5, SoR: D, LoA: 9,4). • Nawroty należy leczyć w zależności od rodzaju (ogólnoustrojowe kontra oddechowe) i ciężkości. W przypadku ciężkich nawrotów ogólnoustrojowych zalecamy stosowanie rytuksymabu lub cyklofosfamidu z glikokortykosteroidami. W przypadku łagodnych nawrotów ogólnoustrojowych i oddechowych zalecamy zwiększenie dawki glikokortykosteroidów i/lub dodanie mepolizumabu (LoE: 2b, SoR: C, LoA: 8,9). • Oporny EGPA jest definiowany jako niezmienniona lub zwiększona aktywność choroby po 4 tygodniach odpowiedniej terapii indukującej remisję. Utrzymywanie się lub pogorszenie objawów ogólnoustrojowych należy odróżnić od objawów oddechowych (LoE: 5, SoR: D, LoA: 9,1). • Dodatkowo w dokumencie wskazano, iż skuteczność innych inhibitorów IL-5 lub receptora IL-5 (takich jak benralizumab i reslizumab) została opublikowana w opisach przypadków i seriach przypadków; można zatem rozważyć ich stosowanie u pacjentów z chorobą oporną na leczenie mepolizumabem. • Inhibitor IL-5 mepolizumab w połączeniu z glikokortykosteroidami jest zalecany w celu wywołania remisji u pacjentów z nawracająco-opornym EGPA bez objawów zagrażających narządom lub życiu. Mepolizumab może być również stosowany w celu utrzymania remisji, szczególnie u pacjentów wymagających dziennej dawki prednizonu $\geq 7,5$ mg w celu kontrolowania objawów oddechowych (LoE: 2b, SoR: B, LoA: 9,3). • U pacjentów z EGPA, u których występuje aktywna astma lub zajęcie laryngologiczne, należy zoptymalizować miejscową i/lub wziewną terapię. Podejście do leczenia tych objawów choroby musi obejmować specjalistów, takich jak pulmonolodzy i otolaryngolodzy (LoE: 5, SoR: D, LoA: 9,8). • Decyzje dotyczące leczenia należy modyfikować w razie potrzeby w przypadku szczególnych grup pacjentów, takich jak dzieci, pacjenci w podeszłym wieku, kobiety w wieku rozrodczym i osoby z chorobami współistniejącymi. Nadal nie ma dowodów na to, że różne fenotypy (takie jak ANCA-dodatnie w porównaniu z ANCA-ujemne) wymagają różnych podejść (LoE: 5, SoR: D, LoA: 9,7). • Chociaż niektóre parametry laboratoryjne (na przykład liczba eozynofili lub ANCA) są powszechnie monitorowane, nie ma wiarygodnych biomarkerów do pomiaru aktywności choroby w EGPA. Aktywność choroby należy zatem oceniać wyłącznie w trakcie obserwacji, używając sprawdzonych narzędzi klinicznych (LoE: 5, SoR: D, LoA: 9,4). • Zaleca się rutynowe monitorowanie objawów związanych z EGPA, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji płuc, zdarzeń sercowo-naczyniowych i powikłań neurologicznych. Zaleca się również długoterminowe monitorowanie chorób współistniejących (takich jak rak, infekcje i osteoporoza) (LoE: 2b, SoR: B, LoA: 9,7). <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Poziom dowodów (LoE): <i>Poziom dowodów oceniano zgodnie z systemem ocen Oxford Centre for Evidence-Based Medicine i na podstawie projektu i ważności dostępnych badań, w skali od 1a (systematyczne przeglądy randomizowanych badań kontrolowanych) do 5 (opinia eksperta).</i> Siła rekomendacji (SoR): <i>Ocenę oparto na całości dowodów, stosując skalę literową od A (najwyższy; spójne badania poziomu 1) do D (najniższy; dowody poziomu 5 lub bardzo niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu).</i> Poziom zgody (LoA): <i>W przypadku każdego zalecenia członkowie grupy głoszącej zostali poproszeni za pomocą e-ankiety o ocenę poziomu zgody z każdym stwierdzeniem w skali 0-10 (gdzie 0 oznacza brak zgody, a 10 oznacza pełną zgodę), na podstawie zarówno dostępnych dowodów z literatury, jak i własnej wiedzy specjalistycznej.</i> <i>Konflikt interesów: w publikacji przedstawiono oświadczenia autorów o konfliktach interesów.</i> <i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>

Skróty: AAV – zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides); ACR – American College of Rheumatology; ANCA - przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. antineutrophil cytoplasmic antibody); DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs); GKS – glikokortykosteroidy; EGPA – eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangitis); EULAR – The European Alliance of Associations for Rheumatology; LoE – poziom dowodów (ang. level of evidence); SoR – siła rekomendacji (ang. strength of recommendation).

W przypadku wnioskowanej populacji pacjentów zdefiniowanej zgodnie z uzgodnionym programem lekowym, tj. z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA pomimo stosowania leczenia podtrzymującego i/lub leczenia indukującego remisję, odnalezione wytyczne EULAR 2024 i ACR 2021 nie odnoszą się w rekomendacjach do terapii za pomocą benralizumabu. Należy zwrócić uwagę, iż odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji leku Fasenna w EGPA (EMA: 24.10.2024 r.).

W dokumencie Emmi 2023 wskazano, iż skuteczność innych inhibitorów IL-5 lub receptora IL-5 (takich jak benralizumab i reslizumab) została opublikowana w opisach przypadków i seriach przypadków; można zatem rozważyć ich stosowanie u pacjentów z chorobą oporną na leczenie mepolizumabem.

W wytycznych ACR 2021 podkreślono, że mepolizumab jest zalecany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu nieciężkiej, nawracającej choroby u pacjentów otrzymujących metotreksat, azatioprynę lub mykofenolan mofetylu, zamiast zmiany na alternatywny środek z tej grupy. Dodatkowo, w przypadku pacjentów z nieciężkim,

nawracającym EGPA, którzy otrzymują monoterapię glikokortykosteroidami w niskich dawkach, wskazuje się, że rozpoczęcie leczenia mepolizumabem byłoby lepsze niż dodanie metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu. W wytycznych EULAR 2024 w celu indukcji remisji u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA bez aktywnej choroby zagrażającej narządom lub życiu (definicja nieciężkiej choroby zgodnie z wytycznymi ACR 2021) również zaleca się stosowanie mepolizumabu. Wytyczne Emmi 2023 dostarczają zbieżnych wniosków – u pacjentów z nawrotami i chorobą oporną o łagodnym przebiegu glikokortykosteroidy w połączeniu z mepolizumabem są często skuteczne w utrzymaniu remisji.

W przypadku leczenia nawrotu choroby z ciężkimi objawami nie wymieniono wśród zalecanych terapii mepolizumabu, co jest także zgodne z treścią wytycznych EULAR 2024, gdzie w nawracającym EGPA z objawami zagrażającymi narządom lub zagrażającymi życiu (definicja ciężkiej choroby zgodnie z wytycznymi ACR 2021) nie odniesiono się do mepolizumabu. W tej grupie pacjentów w celu przywrócenia remisji wytyczne rekomendują leczenie cyklofosfamidem lub rytuksymabem w skojarzeniu z dużymi dawkami glikokortykosteroidów (EULAR 2024) lub rytuksymabem zamiast przechodzenia na cyklofosfamid (ACR 2021). W przypadku ciężkich nawrotów ogólnoustrojowych wytyczne Emmi 2023, podobnie jak reszta wytycznych, zalecają stosowanie rytuksymabu lub cyklofosfamidu z glikokortykosteroidami.

Należy jednocześnie podkreślić, że zalecenia dot. leczenia EGPA mają warunkowy/słaby charakter, częściowo ze względu na niską jakość dowodów naukowych, gdzie w wytycznych ACR 2021 wskazano, że w EGPA przeprowadzono dotychczas niewiele randomizowanych badań kontrolowanych.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych oraz 2 organizacji reprezentujących pacjentów. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie oraz 2 stanowiska.

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 10. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii	
Osiągnięcie remisji choroby (często mierzonej przy pomocy skali BVAS) i redukcja dawki GKS systemowych	Różnica BVAS o minimum 1 punkt Redukcja dawki GKS o minimum 50% przy jednoczesnym zmniejszeniu aktywności choroby i braku nowych objawów Uwaga: brak na to potwierdzenia w wynikach badań Należy jednak zauważyć, że skala BVAS została pierwotnie opracowana dla innych form chorób z dominującym zapaleniem naczyń, takich jak GPA i MPA i jej zastosowanie w EGPA może mieć pewne ograniczenia. W związku z tym interpretacja minimalnej istotnej różnicy w kontekście EGPA powinna być dokonywana ostrożnie, z uwzględnieniem indywidualnych cech pacjenta i specyfiki choroby.
prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii	
1) uzyskanie niskiej aktywności choroby zdefiniowanej jako wynik w skali BVAS < 2 – po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia; lub 2) spadek wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50% – po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;	utrzymywanie się adekwatnej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (+/- 1 miesiąc) w trakcie aktywnego leczenia w programie (obligatoryjnie, niezależnie które kryterium spełniono po 6 miesiącach terapii).

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii						
Dorośli pacjenci z postacią nawracająco-ustępującą definiowaną jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 2) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu, 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 mofetilu, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	dGKS± Mtx(metotreksat), Azatiopryna, lub Rtx(rituksymab)	30%	35%	□	□	Przyjęte tu kryteria istotnie zawężające i tak niewielką grupę chorych nie pozwalają na właściwą ocenę. Są to przede wszystkim: - niewłaście kryterium czasowe: w żadnym ze standardów nie ogranicza się kryterium rozpoznania postaci nawracająco-ustępującej wyłącznie do pacjentów, u których zaostrenie wystąpiło w ostatnich 6 miesiącach - konieczność stosowania łącznej terapii: dGKS + leczenie immunosupresyjne. W tym przypadku pokutuje postrzeżenie EGPA jak chorób naczyń (np. GPA). Należy podkreślić, że istotą EGPA jest zapalenie eozynofilowe z naciekami narządowymi, któremu może towarzyszyć zapalenie naczyń. To powoduje, że podstawą leczenia, przed rejestracją leków biologicznych były dGKS do których w szczególnych przypadkach dołącza się leczenie immunosupresyjne
	Mepolizumab ± dGKS albo benralizumab ±dGKS	5%	15%	□	■	j.w. tak mały wzrost ze względu na trudne do spełnienia (nierealne) kryterium kwalifikacji
	GKS w monoterapii	65%	50%	■	□	j.w.
Dorośli pacjenci z postacią oporną na leczenie w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu definiowana jako: brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby	Ciężki nawrót: Duże dawki dGKS (0,75–1 mg/kg/d) lub pulsy metyloprednizolonu 0,5– 1 g i.v. (o ile wskazane klinicznie) + Cyklofosfamid(CF) albo Rtx	95%	0%	□	□	j.w.

(BVAS < 2) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii lub nawrót aktywnej choroby (BVAS ≥ 2) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*.	Ciężki nawrót (niezgodnie ze standardami) <i>Tylko GKS pulsy, potem dGKS</i>	5%	0%	□	□	j.w.
	Nawrót bez objawów zagrażających życiu: <i>dGKS w monoterapii</i>	80%	20%	■	□	j.w.
	Nawrót bez objawów zagrażających życiu: <i>Mepolizumab ± dGKS lub benralizumab ±dGKS</i>	0%	80%	□	■	j.w.
prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii						
Dorośli pacjenci z postacią nawracająco-ustępującą definiowaną jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS ≥ 2) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu, 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, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	GKS	100%	70%	■	□	1. G Emmi, A Bettiol, E Gelain, Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. <i>Nature Reviews Rheumatology</i> Volume 19 June 2023 378–393 2. Hellmich B, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update <i>Ann Rheum Dis</i> 2024;83:30–47. doi:10.1136/ard-2022-223764 3. Michael E. Wechsler, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. <i>N Engl J Med</i> 2024;390:911-21.
	Azatiopryna, MTX, mekofenolan mofetilu	80%	70%	☒		j.w.
	Rytuksymab	10%	8%	□	■	j.w.

<p>Dorośli pacjenci z postacią oporną na leczenie w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu definiowana jako:</p> <p>brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby (BVAS < 2) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii</p> <p>lub</p> <p>nawrót aktywnej choroby (BVAS ≥ 2) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*.</p>	GKS	100%	70%	■	□	j.w.
	Azatiopryna, MTX, mekofenolan mofetilu	80%	70%			j.w.
	Rytiximab	10%	8%	□	■	j.w.

PL –program lekowy

*Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego

Odpowiedzi ekspertów na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p><i>Leki immunosupresyjne stosowane obecnie w EGPA nie są zarejestrowane w leczeniu tego schorzenia – ich stosowanie wynika z ekstrapolacji badań nad GPA, która jest chorobą o innej patogenezie, różniącą się przede wszystkim dominacją w obrazie klinicznym zapalenia naczyń, w przeciwieństwie do EGPA, gdzie objawy zależą w największym stopniu od nacieków eozynofilowych, do których wtórnie dołącza się różnie nasilone zapalenie naczyń. Stąd w przypadku EGPA znacznie większa skuteczność leków wpływających na zapalenie eozynofilowe, w tym stosowanych systemowych GKS w monoterapii. Leki te znajdują miejsce w przypadkach najcięższych, z manifestacjami zagrażającymi narządom lub życiu, kiedy istotne jest szybkie uzyskanie poprawy. Inne jest podejście w przypadku EGPA bez manifestacji zagrażających życiu lub narządom. W takim przypadku, cytując obowiązujące polskie zalecenia dotyczące EGPA: „zaleca się leczenie wyłącznie doustnymi GKS. Na podstawie danych klinicznych ponad 90% pacjentów z EGPA bez złych czynników prognostycznych (FFS = 0) osiąga remisję przy leczeniu tylko GKS, ale nawroty są bardzo powszechne po zmniejszeniu ich dawek. Ponadto dane, które dotyczą stosowania immunosupresantów oszczędzających GKS w przypadkach nowo zdiagnozowanych pacjentów bez manifestacji zagrażających życiu lub narządom, są ograniczone i niezachęcające (np. azatiopryna, dlatego nie zalecamy stosowania metotreksatu, azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny ani leflunomidu w tej postaci choroby. Zamiast tego, w przypadku pacjentów z nawrotową lub oporną EGPA bez aktywnej choroby zagrażającej życiu lub narządom, na podstawie wyników badań RCT, zalecamy stosowanie biologii przeciwko IL-5 (obecnie zatwierdzony tylko mepolizumab) jako uzupełnienia zwiększonych dawek doustnych GKS. Podobnie, w fazie utrzymania remisji w nawrotowej lub opornej EGPA bez manifestacji zagrażających życiu lub narządom, zalecamy mepolizumab z lub bez doustnych GKS” (Kuna P, Jassem E, Wiatr E et al. Hyper eosinophilic diseases - diagnosis and therapeutic approach - practical position of the Polish working group. Otolaryngol Pol. 2024; 78(6): 1-13)</i></p> <p><i>Należy jednocześnie podkreślić, że stosowane obecnie w EGPA niezgodnie z zaleceniami terapie immunosupresyjne charakteryzują się występowaniem licznych, często ciężkich i obciążających chorego działań niepożądanych, których leczenie generuje wysokie koszty, w przeciwieństwie do terapii mepolizumabem czy benralizumabem, których bezpieczeństwo zostało dowiedzione w licznych badaniach, w tym dużych badaniach RWE (1) Bettiol A, Urban ML, Dagna, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. Arthritis Rheumatol. 2022 Feb;74(2):295-306. doi: 10.1002/art.41943. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34347947; PMCID: PMC9305132. 2) Wechsler ME, Nair P, Terrier B et al. 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. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38393328).</i></p> <p><i>Z tego powodu przy ocenie efektywności kosztowej różnych terapii należy brać</i></p>	<p><i>Bardzo duża śmiertelność chorych w związku z brakiem możliwości skutecznego refundowanego leczenia bez stosowania na przewlekle glikokortykosteroidów. Dane z piśmiennictwa wykazują 10-letni wskaźnik śmiertelności w EGPA wynoszący 25% u pacjentów z EGPA stosujących glikokortykosteroidy i 40% u pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie w porównaniu do 10% w całej kohorcie EGPA.</i></p>

	<p>pod uwagę koszty pośrednie leczenia chorób wynikających z długotrwałego stosowania GKS i terapii immunosupresyjnej.</p> <p>Jednocześnie wstępne doświadczenia naszego ośrodka (obecnie 12 osób leczonych biologicznie mepolizumabem lub benralizumabem) wskazują na dużą skuteczność tych terapii. Obecnie u żadnego z pacjentów nie obserwowano zaostrzeń EGPA, u wszystkich chorych odstawiono leki immunosupresyjne, a u większości odstawiono lub znacznie zredukowano dawki doustnych GKS.</p> <p>5.</p>	
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Należy dążyć do włączania na wczesnym etapie choroby leków bezpiecznych i działających skutecznie, takich jak mepolizumab lub benralizumab, przy czym należy podkreślić ze zgodnie z obowiązującymi standardami* miejsce dla leków biologicznych, to:</p> <p>1) utrzymanie remisji u pacjentów z ciężką postacią EGPA (inna równorzędna opcja: rytuksymab, tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby) w połączeniu z GKS; a także utrzymanie remisji innej niż ciężka postaci EGPA w skojarzeniu z GKS (inna równorzędna opcja: GKS w monoterapii); włączenie mepolizumabu pozwala na utrzymanie dobrej kontroli astmy i redukcję lub odstawienie GKS ogólnoustrojowych, co redukuje działania niepożądane związane z leczeniem.</p> <p>2) inny niż ciężki nawrót EGPA systemowy (zalecane postępowanie to zwiększenie dawki GKS lub dodanie mepolizumabu) lub dotyczący układu oddechowego (zalecane postępowanie: 1. etap – optymalizacja leczenia miejscowego; 2. etap – GKS podawane ogólnie w dawce 0,5-1 mg/kg/d przez 5-7 dni; 3. etap – dodanie mepolizumabu). Uwaga! zgodnie z polskimi zalecaniami w tej postaci choroby nie zaleca się stosowania metotreksatu, azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny ani leflunomidu – leków obecnie wpisanych do programu lekowego jako obowiązkowe, co wyklucza z leczenia wszystkich pacjentów z postacią EGPA niezagrożającą życiu lub narządom, u których najbardziej wskazane jest włączenie leczenia biologicznego.</p> <p>3) indukcja remisji u pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową postacią EGPA bez objawów zagrażających trwałym uszkodzeniem narządów lub stanowiących zagrożenie życia, w skojarzeniu z GKS; mepolizumab może być również stosowany w celu utrzymania remisji, szczególnie u pacjentów wymagających dziennej dawki prednizonu $\geq 7,5$ mg dla kontroli objawów ze strony układu oddechowego</p>	<p>Wczesne wykrywanie choroby poprzez opracowanie algorytmów diagnostycznych dla lekarzy rodzinnych, lekarzy chorób wewnętrznych, laryngologów</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>Problemy ze stosowaniem ocenianej technologii w dużym stopniu opisano powyżej. Jest to przede wszystkim niedostosowanie zapisów programu lekowego do obowiązujących zaleceń dotyczących pacjentów z EGPA, w tym przede wszystkim:</p> <p>1) Zapisy w PL o konieczności stosowania w momencie kwalifikacji chorych zarówno dGKS, jak również leków immunosupresyjnych powodują wykluczenie z terapii chorych na EGPA o przebiegu niezagrożającym życiu lub narządom, którzy zgodnie z obowiązującymi światowymi i polskimi zaleceniami, nie powinni przyjmować leków immunosupresyjnych; zapisy te mogą dodatkowo powodować, że chorzy niepotrzebnie narażani będą na te terapie tylko po to, żeby spełnić warunki programu lekowego, co będzie ich narażać na niepotrzebne zagrożenia związane z działaniami ubocznymi tych mało skutecznych w EGPA terapii</p>	<p>Nie dostrzegam żadnych problemów</p>

	<p>2) Zapis o konieczności obserwacji zaostrzenia EGPA w okresie 6 miesięcy przed kwalifikacją jest niezgodny z jakimkolwiek standardem leczenia. Przyjęcie tego zapisu również w znaczący sposób ograniczy dostęp chorych do terapii i będzie powodował, że pacjent będzie oczekiwał na kolejne, potencjalnie zagrażające życiu zaostrzenie przyjmując leki obciążone licznymi działaniami niepożądanymi.</p> <p>3) Niezrozumiałe jest przyjęcie jako kryterium rozpoznawania EGPA kryteriów ACR/EULAR – w świetle opublikowanych polskich zaleceń to one powinny być obowiązujące – wystarczający byłby zapis: „udokumentowane rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych.</p>	
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie przewiduję elementów ryzyka związanych z nadużyciem/niewłaściwym zastosowaniem ocenianej technologii	Nie widzę żadnych możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	Wydaje się, że są to pacjenci z dominującym fenotypem zapalenia eozynofilowego, czyli ANCA ujemni (bez obecności przeciwciał ANCA) Stanowią oni większość pacjentów – np. w badaniu MIRRA** stanowili oni podgrupę zaledwie 10% chorych podczas gdy ogólne dane szacują tę populację na 30-40% chorych*.	Chorzy utrzymywanie na przewlekłym leczeniu GKS
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?	Nie należy terapii włączać w leczeniu zaostrzenia lub nowego rozpoznania u pacjentów z przebiegiem zagrażającym życiu – brak badań w tej populacji chorych	Nie ma
Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia,	Brak kontynuacji leczenia GKS; niestosowanie lub odstawienie (o ile były stosowane) leków immunosupresyjnych	Długotrwale stosowane dużych dawki GKS

obserwacja itp., jeśli dotyczy).		
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia:</p> <p>a) powinna być finansowana ze środków publicznych;</p>	<p><i>terapia jest bardzo skuteczna</i> <i>terapia jest bardzo bezpieczna</i> <i>W efekcie jej stosowania dochodzi do redukcji zużycia dGKS i leków immunosupresyjnych, W efekcie wpłynięto na znaczną redukcję kosztów pośrednich związanych z: obciążeniem służby zdrowia (redukcja hospitalizacji, nieplanowanych i planowanych wizyt), leczenia działań niepożądanych, wpływem na jakość życia, prezenteizm i absenteizm.</i></p>	<p><i>Skuteczna terapia ciężkiej rzadkiej i śmiertelnej choroby z grupie martwiczych zapaleń naczyń</i></p>
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia:</p> <p>b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p><i>Nie widzę takich argumentów</i></p>	<p><i>Nie ma takich przyczyn</i></p>
<p>Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</p>	<p><i>Podane w piśmiennictwie</i></p>	<p><i>Brak odpowiedzi.</i></p>
<p>Proszę również o odpowiedź na dodatkowe pytania w zakresie treści proponowanego programu lekowego przedstawione poniżej:</p> <p>a) Proszę o wskazanie, czy właściwym jest określenie aktywnej postaci EGPA w ramach programu jako wartość BVAS ≥ 2?</p> <p>b) Zgodnie z wytycznymi EULAR 2024 odpowiedź na leczenie zdefiniowana jest jako: obniżenie wyniku aktywności choroby i brak nowych</p>	<p>a) <i>Tak, chociaż w przypadku EGPA tak na prawdę wystarczająca byłaby wartość BVAS ≥ 1 – to choroba o znacznie mniejszej aktywności niż GPA, a BVAS został zwalidowany do oceny ciężkich zapaleń naczyń, a nie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń, w której dominuje obraz kliniczny nacieków narządowych</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <p>b) <i>Odpowiadając bezpośrednio na pytanie – nie jest to poprawne założenie. BVAS to skala oceniająca aktywność choroby w sposób ilościowy, ale nie jest to jedyny czynnik oceny skuteczności terapii. Pojawienie się nowych objawów może wskazywać na aktywność choroby, nawet jeśli ich waga w BVAS nie powoduje znaczącego wzrostu wyniku. W praktyce klinicznej nowy objaw, nawet jeśli nie zwiększa istotnie BVAS, może wymagać zmiany leczenia, jeśli sugeruje progresję choroby lub nieadekwatną kontrolę. BVAS może pozostawać niższy mimo pojawienia się nowego objawu, ponieważ ocenia on aktywność choroby na podstawie sumy punktów dla różnych objawów. Możliwe jest, że nowe objawy mają mniejszą wagę niż ustępujące, co powoduje, że całkowita wartość BVAS nadal spada. Jednakże EULAR 2024 jasno określa, że odpowiedź na leczenie musi uwzględniać brak nowych objawów, a nie tylko spadek BVAS.</i></p>	<p>a) <i>Ocena aktualnych zmian narządowych wskazujące na BVAS ≥ 2absolutnie wskazuje na aktywny proces chorobowy</i></p> <p>b) <i>Zgodnie z wytycznymi EULAR 2024 odpowiedź na leczenie zdefiniowana jest jako: obniżenie wyniku aktywności choroby i brak nowych objawów choroby. W kontekście powyższego czy zasadne jest zatem twierdzenie, iż definicja adekwatnej odpowiedzi nie zawiera braku nowych objawów choroby gdyż „BVAS jest wartością bezwzględną, a więc jeżeli jego wartość jest niższa to nawet jeżeli pojawi się nowy objaw nie ma on wpływu na zwiększenie aktywności choroby –czyli na wartość BVAS bo może być to objaw tej choroby ale nieistotny i nie wymagający eskalacji czy zmiany leczenia”?</i></p> <p><i>Remisję choroby definiuje się jako BVAS = 0 (w skali od 0 do 63)</i></p> <p><i>Wszystkie objawy w skali BVAS są istotne klinicznie i dlatego są umieszczone w tej skali i zmiany w każdej domenie powodujące wzrost w punktacji BVAS wskazują na zaostrzenie choroby.</i></p> <p><i>Bardziej stabilny świadczący o trwałym uszkodzeniu narządów jest VDI (VASCULITIS DAMAGE INDEX)</i></p>

<p>objawów choroby. W kontekście powyższego, czy zasadne jest zatem twierdzenie, iż definicja adekwatnej odpowiedzi nie zawiera braku nowych objawów choroby gdyż „BVAS jest wartością bezwzględną, a więc jeżeli jego wartość jest niższa to nawet jeżeli pojawi się nowy objaw nie ma on wpływu na zwiększenie aktywności choroby –czyli na wartość BVAS bo może być to objaw tej choroby ale nieistotny i nie wymagający eskalacji czy zmiany leczenia”?</p>	<p><i>Podsumowując: Twierdzenie, że „definicja adekwatnej odpowiedzi nie zawiera kryterium braku nowych objawów” jest błędne, ponieważ wytyczne EULAR 2024 jasno wskazują, że oprócz obniżenia BVAS istotne jest również to, aby nie pojawiały się nowe objawy choroby. Sam BVAS może być niewystarczający do pełnej oceny odpowiedzi na leczenie, ponieważ niektóre objawy mogą mieć niewielki wpływ na jego wartość, ale nadal mogą wskazywać na aktywność choroby.</i></p>	
<p>Inne uwagi</p>	<p><i>W związku z procesem oceny leczenia eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) w ramach programów lekowych, chcę dokonać pewnego podsumowania i po raz kolejny zwrócić uwagę na kluczowe aspekty dotyczące zasadności prowadzenia terapii przez lekarzy pulmonologów i alergologów zamiast reumatologów oraz konieczności utworzenia nowego programu lekowego, który powinien być oceniany przez zespół koordynujący ds. chorób rzadkich.</i></p> <p><i>Patogeneza EGPA i jej odmienność od GPA – EGPA różni się istotnie od innych układowych zapaleń naczyń, w tym ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA). W przeciwieństwie do GPA, w EGPA dominują nacieki eozynofilowe w tkankach, a zapalenie naczyń jest wtórne i znacznie łatwiej poddaje się leczeniu. Mechanizmy chorobowe w EGPA są zbliżone do innych schorzeń eozynofilowych, takich jak ciężka astma eozynofilowa, co sugeruje, że opiekę nad tymi pacjentami powinni sprawować specjaliści w zakresie układu oddechowego i alergologii.</i></p> <p><i>Największe doświadczenie kliniczne w leczeniu EGPA mają ośrodki alergologiczno-pulmonologiczne – W Polsce badania kliniczne dotyczące EGPA były prowadzone wyłącznie przez ośrodki specjalizujące się w alergologii i pulmonologii. To właśnie te placówki posiadają największe doświadczenie w diagnostyce i leczeniu chorób eozynofilowych, a ich specjaliści najlepiej rozumieją specyfikę terapii biologicznej w tej jednostce chorobowej. Reumatolodzy, mimo swojego doświadczenia w leczeniu układowych zapaleń naczyń, nie mają porównywalnej praktyki klinicznej w zakresie leczenia EGPA.</i></p> <p><i>Polskie wytyczne medyczne dotyczące chorób eozynofilowych opracowali eksperci z dziedziny alergologii i pulmonologii – Istotnym argumentem przemawiającym za prowadzeniem terapii przez pulmonologów i alergologów jest fakt, że obowiązujące w Polsce zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia chorób eozynofilowych zostały przygotowane przez ekspertów tych dziedzin, a nie przez środowisko reumatologiczne. Wśród najnowszych opracowań znajduje się m.in. stanowisko polskiej grupy roboczej: Kuna P, Jassem E, Wiatr E et al. <i>Hyper eosinophilic diseases - diagnosis and therapeutic approach</i> -</i></p>	<p>Brak uwag</p>

	<p><i>practical position of the Polish working group. Otolaryngol Pol. 2024; 78(6): 1-13. To wyraźnie wskazuje, że to właśnie pulmonolodzy i alergolodzy posiadają najlepsze kompetencje w zakresie zarządzania terapią pacjentów z EGPA.</i></p> <p>EGPA to choroba rzadka, wymagająca dedykowanego programu lekowego – EGPA jest klasyfikowana jako choroba rzadka, co uzasadnia jej ocenę w ramach programów dotyczących chorób rzadkich. Włączenie jej do programu lekowego B.75, który obejmuje leczenie układowych zapaleń naczyń, nie jest właściwe, ponieważ ten program dotyczy schorzeń, w których mechanizmy zapalne naczyń są dominujące, a nie wtórne, jak w przypadku EGPA. Ze względu na unikalne cechy tej choroby, jej leczenie powinno być nadzorowane przez zespół koordynujący ds. chorób rzadkich, który ma odpowiednie kompetencje do oceny nowych terapii dla tego typu schorzeń.</p> <p>Międzynarodowe standardy leczenia wskazują na rolę pulmonologów i alergologów – W krajach takich jak Stany Zjednoczone czy Niemcy leczeniem EGPA zajmują się głównie pulmonolodzy i alergolodzy, co znajduje odzwierciedlenie w organizacji systemów opieki zdrowotnej. Wskazania do leczenia biologicznego dotyczą pacjentów z dominującym fenotypem eozynofilowym, co dodatkowo potwierdza zasadność prowadzenia terapii przez specjalistów w dziedzinie pulmonologii i alergologii.</p> <p>Podsumowując, proponujemy, aby leczenie EGPA było realizowane w ramach nowego programu lekowego, nadzorowanego przez zespół koordynujący ds. chorób rzadkich, a nie w ramach programu leczenia chorób naczyń (B.75). Argumenty patogenetyczne, doświadczenie kliniczne polskich ośrodków, krajowe zalecenia oraz międzynarodowa praktyka jednoznacznie wskazują, że prowadzenie terapii EGPA powinno należeć do pulmonologów i alergologów, a nie reumatologów. Włączenie EGPA do programu B.75 byłoby niezgodne z aktualnym stanem wiedzy i mogłoby prowadzić do ograniczenia dostępu pacjentów do optymalnej opieki specjalistycznej.</p>	
--	---	--

Odpowiedzi przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów: Pani Izabeli Agaty Dąbrowskiej ze Stowarzyszenia Chorych na Układowe Zapalenie Naczyń „Vasculitis”, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Odpowiedzi przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów

Pytanie	Izabela Agata Dąbrowska Prezes Zarządu Stowarzyszenia Chorych na Układowe Zapalenie Naczyń „Vasculitis”	Alicja Boldt-Karolska Wiceprezes Zarządu Fundacja Centrum Walki z Alergią
<p>Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.</p>	<p><i>W przypadku eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) najbardziej dotkliwymi objawami, ocenianymi z perspektywy pacjenta, są:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie astma – EGPA często zaczyna się od fazy alergicznej, w której nasilone objawy astmy mogą znacznie ograniczać codzienną aktywność i komfort życia. • Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych – prowadzące do tworzenia się polipów w jamach nosowych, utrudniających oddychanie oraz przewlekłe uczucie zatkania nosa, utrata węchu, częste bóle głowy. • Neuropatia obwodowa – uszkodzenie nerwów, objawiające się silnym bólem, drętwieniem czy osłabieniem kończyn, które może być bardzo uciążliwe. • Objawy ogólne – zmęczenie, osłabienie, utrata masy ciała, skłonność do infekcji oraz gorączka, które obniżają jakość życia. • Zmiany skórne – plamica uniesiona czy guzki, mogą dodatkowo pogarszać samopoczucie. 	<p><i>Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA), to bardzo rzadka choroba z kręgu chorób autoimmunologicznych, która powoduje układowe zapalenie naczyń (vasculitis) oraz nadmierny wzrost liczby eozynofiliów. EGPA należy do grupy układowych zapaleń naczyń, związanych z obecnością przeciwciał ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies). Choroba dotyka małe i średnie naczynia krwionośne, prowadząc do uszkodzenia różnych narządów i tkanek, co prowadzi do niepełnosprawności a nawet przedwczesnej śmierci pacjenta. Pacjenci w trakcie choroby (EGPA) doświadczają wielu ciężkich objawów choroby, które upośledzają ich jakość życia:</i></p> <p><i>ze strony układu oddechowego: astma, duszność, kaszel, zapalenie płuc, a nawet płyn w jamie opłucnowej i krwioplucie</i></p> <p><i>przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa: zatkany nos, ból głowy, utrata węchu, bezsenność, zmęczenie,</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Objawy kardiologiczne – choć mniej powszechne, mogą powodować duszność, ból w klatce piersiowej czy zaburzenia rytmu serca, co jest szczególnie niepokojące, gdyż kardiologiczne powikłania są główną przyczyną śmiertelności w EGPA. 	<p>ze strony układu pokarmowego: eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit, martwica i perforacja jelit objawiająca się jako bóle brzucha, biegunka, nudności, krwawienie z przewodu pokarmowego, utrata apetytu i spadek masy ciała,</p> <p>ze strony układu sercowo-naczyniowego: zapalenie wsierdza i osierdza, eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego, arytmie, niewydolność serca, zapalenie naczyń wieńcowych, które może prowadzić do zawału serca,</p> <p>skórne: zmiany skórne, takie jak wysypka, pokrzywka, guzki podskórne, siność siatkowata, wybroczyny (wylewy krwawe), plamice (fioletowe plamy na skórze) i zamiany martwicze</p> <p>ze strony układu nerwowego: neuropatia obwodowa (mononeuropatie, polineuropatie), narządu wzroku: zapalenie błony naczyniowej oraz innych struktur oka, takich jak spojówka, twardówka, a nawet naczynia siatkówki,</p> <p>ze strony układu mięśniowo-szkieletowego: bóle mięśni i stawów, silne zmęczenie i uczucie ogólnego złego samopoczucia, osłabienie i niewyspanie (prawie wszyscy pacjenci odczuwają te symptomy w trakcie trwania choroby), gorączka i stany podgorączkowe.</p>
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>Obecnie w leczeniu EGPA w Polsce występuje kilka istotnych problemów, związanych z aktualnie dostępnymi metodami leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mimo redukcji objawów stosowanymi metodami – takich jak wysokie dawki kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych – pacjenci często nadal odczuwają skutki choroby, na przykład utrzymujące się objawy astmy oraz przewlekłe zapalenie zatok, co obniża jakość życia. • W Polsce brakuje ujednoczonych, krajowych wytycznych leczenia EGPA zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Oznacza to, że terapie są oparte głównie na międzynarodowych protokołach, które nie zawsze odpowiadają specyfice polskich realiów klinicznych (wiele terapii jest niedostępnych), a doświadczenie z rzadką chorobą, jaką jest EGPA, może być ograniczone. • Dostęp do nowoczesnych terapii biologicznych, które w wielu krajach wykazują wysoką skuteczność i poprawia wyniki leczenia EGPA, jest ograniczony lub niedostępny w Polsce co stanowi istotne wyzwanie. • Brak terapii wspomagającej, która pozwoliłaby na ograniczenie lub całkowite odstawienie doustnych glikokortykosteroidów (dGKS), skutkuje koniecznością ich długotrwałego stosowania. Pacjenci przyjmujący dGKS przez wiele lat często rozwijają poważne skutki uboczne, takie jak cukrzyca, nadciśnienie, otyłość, osteoporoza, zaćma, rozstępy skórne czy zaburzenia zachowania, co negatywnie wpływa na komfort życia pacjentów. • W leczeniu EGPA stosuje się również długotrwałe podawanie cyklofosfamidu, co wiąże się z ryzykiem poważnych efektów ubocznych, w tym zwiększoną predyspozycją do infekcji czy nowotworów oraz może powodować toksyczość (np. uszkodzenie pęcherza, zaburzenia hematologiczne). Dodatkowo terapia cyklofosfamidem może prowadzić do bezpłodności u często młodych pacjentów. Te ograniczenia stanowią poważne wyzwanie w codziennej praktyce klinicznej, dlatego konieczne są dalsze badania oraz wdrożenie nowoczesnych, mniej obciążających metod terapeutycznych, które pozwolą poprawić komfort życia pacjentów z EGPA. 	<p>Standardem leczenia EGPA w Polsce są sterydy systemowe (dGKS) np. prednizon oraz różnego rodzaju leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, metotreksat). Stosowanie tych terapii nie prowadzi do wyleczenia z choroby, wydłuża czas przeżycia pacjentów i zmniejszają ryzyko zgonu, jednak znacząco obniża jakość życia chorych. Długotrwałe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów prowadzi do wielu skutków ubocznych, takich jak osteoporoza, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, zaćma, jaskra oraz osłabienie mięśni. Inne skutki uboczne obejmują zwiększone ryzyko podatności na infekcje, wrzody żołądka oraz zmiany skórne w postaci wysypek. Natomiast leki immunosupresyjne mogą powodować zwiększone ryzyko infekcji, niepłodność oraz zwiększone ryzyko powstawania nowotworów.</p> <p>W związku z dużym obciążeniem zdrowotnym, które wywołują powyższe leki, powinno się dążyć do wprowadzania leków o wysokim profilu bezpieczeństwa i skuteczności. Takim leczeniem jest leczenie biologiczne, zarejestrowane w leczeniu EGPA i dopuszczone do obrotu w Europie.</p>
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby</p>	<p>Aby poprawić sytuację chorych z EGPA warto rozważyć kilka konkretnych rozwiązań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opracowanie dedykowanych wytycznych leczenia EGPA – stworzenie spójnych, opartych na najnowszych dowodach naukowych wytycznych, które uwzględniałyby specyfikę polskich realiów klinicznych. Dzięki temu lekarze 	<p>EGPA jest rzadką, złożoną, wielonarządową i trudną zarówno do diagnozowania, jak i leczenia chorobą. Pacjenci mają niespecyficzne objawy, zajęte wiele narządów oraz choroby współtowarzyszące (astma, polipy nosa, alergie), które nawet przez wiele lat utrudniają właściwe postawienie diagnozy i podjęcie leczenia. Klinicyści zaznaczają, że okres diagnozy EGPA może wynosić nawet 7 lat, a w niektórych przypadkach trwa</p>

<p>poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>mieliby jasny standard postępowania, a pacjenci otrzymywaliby bardziej ukierunkowaną opiekę.</p> <ul style="list-style-type: none"> Zwiększenie dostępu do nowoczesnych terapii biologicznych – refundacja i łatwiejszy dostęp do leków biologicznych, takich jak benralizumab czy mepolizumab, które wykazują wysoką skuteczność w leczeniu EGPA. Pozwoliłoby to ograniczyć długotrwałe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów i cytostatyków, minimalizując ich szkodliwe działania uboczne. Centralizacja opieki nad pacjentami z rzadkimi chorobami – utworzenie ośrodków referencyjnych lub sieci specjalistycznych, w których pacjenci z EGPA mogliby otrzymać kompleksową, multidyscyplinarną opiekę. Wsparcie badań naukowych i klinicznych – finansowanie badań dotyczących EGPA oraz rozwój innowacyjnych terapii, które umożliwią opracowanie bardziej skutecznych i mniej obciążających dla pacjenta metod leczenia. Programy edukacyjne i wsparcia dla pacjentów – rozwój inicjatyw edukacyjnych, grup wsparcia i programów informacyjnych (między innymi przez prężnie działające Stowarzyszenie Vasculitis), które pomogą pacjentom lepiej zrozumieć chorobę, zarządzać leczeniem oraz radzić sobie z długotrwałymi skutkami ubocznymi terapii. Lepsza koordynacja opieki między specjalistami – stworzenie systemu umożliwiającego ścisłą współpracę reumatologów, pulmonologów, immunologów, a także specjalistów medycyny wewnętrznej, co pozwoli na bardziej kompleksowe i spójne podejście do leczenia EGPA. <p>Takie rozwiązania mogłyby przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów, zmniejszenia ryzyka powikłań wynikających z długotrwałej terapii oraz zapewnienia dostępu do najnowszych metod leczenia, co jest szczególnie istotne w rzadkich i skomplikowanych chorobach, takich jak EGPA.</p>	<p>znacznie dłużej. W tym czasie choroba postępuje i prowadzi do niepełnosprawności oraz wykluczenia pacjenta z życia społecznego i zawodowego.</p> <p>Rzadkość i złożoność choroby EGPA wymaga zatem:</p> <ul style="list-style-type: none"> Opracowania wytycznych w postępowaniu w chorobie EGPA przez towarzystwa naukowe czy zespoły eksperckie, oparte na aktualnej wiedzy medycznej i standardach europejskich oraz badaniach naukowych w diagnostyce i leczeniu tej choroby. Tworzenie ośrodków referencyjnych specjalizujących się w diagnozowaniu i leczeniu EGPA. Utworzenia rejestru „Eozynofilowych chorób rzadkich” na potrzeby badania populacji chorych, monitorowania choroby, usprawnienia diagnostyki i leczenia. Utworzenia „Zespołu koordynacyjnego ds. leczenia chorób eozynofilowych”, kwalifikującego pacjenta do programu lekowego i monitorującego skuteczność i efekty leczenia w systemie SMPT. Kompleksowa opieka nad pacjentem z EGPA — współpraca lekarzy wielu specjalizacji (pulmonology, alergology, laryngology, immunology, reumatology) celem uzyskania remisji choroby i utrzymania pacjenta w dobrej jakości życia. Dostęp do nowoczesnych technologii medycznych dających szansę na trwałą remisję choroby np. terapia benralizumab i mepolizumab, celem poprawy jakości życia pacjentów i zmniejszenia kosztów bezpośrednich i pośrednich leczenia choroby Zwiększenie świadomości lekarzy POZ na temat badań diagnostycznych w kierunku chorób o podłożu eozynofilowym, wykonywanie badań profilaktycznych krwi z rozmazem z oznaczeniem poziomu eozynofili.
<p>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Dostęp do nowoczesnego i skutecznego leczenia biologicznego benralizumabem powodującego remisję choroby, a tym samym brak objawów EGPA. Pacjenci ze Stowarzyszenia Vasculitis z EGPA, którzy dostali benralizumab z innych wskazań medycznych, często uzyskiwali pełną remisję choroby i nie mieli żadnych objawów, ani skutków ubocznych tego leku. To leczenie pozwoliło im często zredukować do minimum przyjmowanie dGKS lub ich całkowite odstawienie, a skutki uboczne takie jak przewlekłe zmęczenie, otyłość, nadpobudliwość ustąpiły całkowicie. <p>Pacjenci w Stowarzyszeniu Vasculitis, którzy otrzymali leczenie biologiczne preparatem Fasenna i podzielili się opinią na temat wskazanego leku, piszą:</p> <p>„dzięki leczeniu biologicznemu dostałam nowe życie”;</p> <p>„udało się całkowicie wyciszyć astmę i odstawić sterydy”;</p> <p>„oddycham normalnie, a moje problemy z zatokami ustąpiły”;</p> <p>„przyjmuje Fasennę od jakiegoś czasu, na razie jest ok, zesłałam ze sterydów co jest spełnieniem moich marzeń od 11 lat”;</p> <p>„ja też przyjmuję. Jestem bardzo zadowolona. Czuje się teraz dużo lepiej”;</p> <p>„Fasenna pomogła mi odstawić sterydy i Endoxan”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Trwała remisja na wczesnym etapie choroby jest kluczowa, aby zapobiec nieodwracalnemu uszkodzeniu narządów. Lepsza kontrola astmy, jednego z objawów EGPA, może zmniejszyć liczbę hospitalizacji i absencji w pracy, które stanowią najpoważniejsze obciążenie dla pacjentów oraz systemu opieki zdrowotnej, generując wysokie koszty leczenia. Zmniejszenie liczby hospitalizacji, możliwość leczenia w AOS i w leczeniu domowym przy stałej opiece lekarza prowadzącego Poprawa jakości życia i powrót do aktywności zawodowej i społecznej

<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>Mamy nadzieję, że kryteria włączenia umożliwią objęcie leczeniem większość Pacjentów, w tym dzieci.</p>	<p><i>Problemem, który dostrzegamy, to jest brak możliwości zastosowania terapii biologicznej, jako leczenia pierwszej linii, zanim dojdzie do ciężkiego zaostrzenia EGPA prowadzącego do uszkodzenia narządów.</i></p>
<p>Inne uwagi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <i>Proszę o rozważenie w przyszłości programu lekowego z avacopanem u pacjentów z GPA i EGPA, jako skutecznej terapii.</i> 	<p><i>Problemem, który dostrzegamy, to jest brak możliwości zastosowania terapii biologicznej, jako leczenia pierwszej linii, zanim dojdzie do ciężkiego zaostrzenia EGPA prowadzącego do uszkodzenia narządów</i></p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. obecnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
 - **prednizon** (produkt leczniczy Encorton); grupa limitowa: 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison; zakres wskazań: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestrowanych: <1>eozyfilowe 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; poziom odpłatności – ryczałt;
 - **deksametazon** (produkt leczniczy: Demezón, Dexamethasone Krk); grupa limitowa: 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego; zakres wskazań: **we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**; poziom odpłatności – ryczałt;
 - **cyklofosfamid** (produkt leczniczy Endoxan); grupa limitowa: 17.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące -cyklofosfamid; zakres wskazań: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestrowanych: **choroby autoimmunizacyjne**; amyloidoza; zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; poziom odpłatności – ryczałt;
 - **metotreksat** (produkt leczniczy: Ebetrexat, Metex, Methofill, Methofill SD, Namaxir, Tullex.); grupa limitowa: 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego, zakres wskazań: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestrowanych: **choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL**; poziom odpłatności – ryczałt;
 - **azatiopryna** (produkt leczniczy: Azathioprine VIS, Imuran); grupa limitowa: 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – azatiopryna, zakres wskazań: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestrowanych: <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; poziom odpłatności – ryczałt;
 - **mykofenolan mofetylu** (produkt leczniczy: CellCept, Mycofit, Mycophenolate mofetil Sandoz, Myfenax); grupa limitowa: 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne; zakres wskazań: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku; zakres wskazań pozarejestrowanych: <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; poziom odpłatności – ryczałt;
 - **cyklosporyna** (produkt leczniczy: Cyclaird, Equoral, Sandimmun Neoral); grupa limitowa: 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne; 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne; zakres wskazań: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestrowanych: <1>**choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL**; zespół Alporta

z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; poziom odpłatności – ryczałt;

- o **chlorochina** (produkt leczniczy: Arechin); grupa limitowa: 192.0, Leki przeciwmalaryczne – chlorochina; zakres wskazań: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestacyjnych: <1>**choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL**; <2>porfiria skórna późna; poziom odpłatności – 30%;
- o **sulfalazyna** (produkt leczniczy: Salazopyrin EN, Sulfasalazin EN Krka, Sulfasalazin Krka); grupa limitowa: 12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita- mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego; zakres wskazań: Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego; zakres wskazań pozarejestacyjnych: **choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL**; poziom odpłatności – ryczałt.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
▪ mepolizumab	„Obecnie w warunkach polskich pacjenci z aktywną postacią EGPA wymagający leczenia biologicznego z powodu choroby nawracająco-ustępującej lub opornej na leczenie 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 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 ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (poszerzenie programu lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką 70 Fasentra (benralizumab) w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) postacią astmy [ICD-10: J45, J82]”) 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.”	Agencja uważa, że wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę nie jest prawidłowy. Szczegóły przedstawiono w komentarzu pod niniejszą tabelą.

Komentarz analityka Agencji

W opinii AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być istniejąca praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Mepolizumab nie stanowi obecnie jedynej technologii medycznej refundowanej w populacji docelowej [Obwieszczenie MZ], jest finansowany u części pacjentów z populacji docelowej (brak informacji nt. charakterystyki takich pacjentów) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk wskazuje, iż MEP jest stosowany:

- u ok. 5% dorosłych pacjentów z postacią nawracająco-ustępującą definiowaną jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 2) spełniających kryteria kwalifikacji do UPL;
- u 0% dorosłych pacjentów z postacią oporną na leczenie w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu definiowana jako: brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby (BVAS < 2) spełniających kryteria kwalifikacji do UPL.

W ramach uwag do kryteriów kwalifikacji programu lekowego prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk dodatkowo podała, iż terapia mepolizumabem lub benralizumabem w ramach RDTL prowadzona jest obecnie u około 50 pacjentów.

Natomiast w swojej opinii prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska nie wskazała na stosowanie mepolizumabu w populacji docelowej.

Wnioskodawca przedstawił informację, iż [redacted]. Zgodnie z danymi z bazy NFZ uzyskanych przez Agencję w 2023 r. 20 dorosłych pacjentów, u których sprawozdano kod główny wg ICD-10: M30.1, otrzymało MEP w ramach RDTL, natomiast w 2024 było to 33 pacjentów (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”).

W opinii AOTMiT pacjenci chorujący na nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postać EGPA w większości leczeni są przy wykorzystaniu standardowej opieki zdefiniowanej jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina)⁵. Powyższe potwierdzają opinie ekspertów klinicznych uzyskane na potrzeby realizacji niniejszej AWA (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.4.1. „Opinie ekspertów klinicznych”).

Agencja wskazuje, iż należało uwzględnić SoC oraz MEP jako komparatory. W analizach Wnioskodawcy nie dokonano porównania BEN z wszystkimi technologiami opcjonalnymi stosowanymi u pacjentów w populacji docelowej. Brak uwzględnienia jako komparatora SoC stanowi istotne ograniczenie analiz Wnioskodawcy.

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/127/AWA/127_AWA_OT.423.1.48.2024_Nucala_16.10.2024_BIP_REOPTR.pdf
[dostęp: 17.02.2025 r.]

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Fasenra (benralizumabu) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać EGPA.

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. W przeglądzie uwzględniono kryteria włączenia i wykluczenia badań, strategię wyszukiwania dowodów naukowych, przeszukanie źródeł informacji medycznej, odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, selekcję publikacji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy, syntezę danych z badań włączonych do analizy poprzez analizę istotności statystycznej wyników badań oraz porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia badań, zdefiniowanych wg schematu PICOS, w celu odnalezienia badań najlepiej dopasowanych do ocenianego problemu decyzyjnego. Ocenie poddano prace opublikowane w języku polskim i angielskim.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<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"> ○ 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ postać oporna na 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 	<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); • Obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL. 	<p>W ramach kryteriów selekcji badań pierwotnych uwzględniono definicję populacji docelowej niezgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku. W kryteriach włączenia przyjęto wartość graniczną wskaźnika BVAS na poziomie „(BVAS > 0)”, natomiast w uzgodnionym programie lekowym wartość graniczną zdefiniowano na poziomie „(BVAS \geq 2)”. Formalnie nie uwzględniono również zapisu, iż w przypadku nieodnalezienia badań dla populacji ściśle odpowiadającej populacji docelowej zdecydowano o możliwości włączenia także badań z udziałem szerszej populacji.</p>

	<p>lub biologicznego, jak cyklofosfamid lub azatiopryna lub metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub rytuksymab, lub</p> <ul style="list-style-type: none"> 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	<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. 	Dawkowanie zgodne z ChPL Fasenra.
Komparator	<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. 	Przyjęto nieprawidłowy komparator. Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne”.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> Remisja EGPA (częstość uzyskiwania 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. 	<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). 	W kryteriach włączenia brano pod uwagę zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty. Wybrane punkty końcowe są zgodne z uznawanymi przez ekspertów klinicznych istotnymi klinicznie punktami końcowymi.
Typ badań	<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 in vitro, badania na zwierzętach; Badania przedkliniczne i na zdrowych ochotnikach; Analizy ekonomiczne, badania kosztów; Opisy przypadków, serie przypadków; Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowego artykułu. 	Dodatkowo wskazano, iż włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

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

4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono następujące badanie pierwotne:

- MANDARA (Wechsler 2024 - główna publikacja badania) – badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BEN + SoC w porównaniu z MEP + SoC, u pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postacią EGPA, wraz z uzupełnieniem o dane pochodzące z 8 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe wyniki do badania MANDARA: Hellmich 2024, Merkel 2024, Nair 2024, Specks 2024, Wechsler 2023, Wechsler 2024a, Wechsler 2024b i Wechsler 2024c.

Dodatkowo w analizie Wnioskodawcy uwzględniono poniższe badania:

- 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, typu pretest/postest:
 - Nanzer 2020 – prospektywne badanie obserwacyjne;
 - BITE (Guntur 2021, NCT03010436) – prospektywne badanie pilotażowe;
 - Bettiol 2023 – retrospektywne badanie kohortowe w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE);
 - Cottu 2023 – retrospektywne badanie obserwacyjne;
 - Nolasco 2023 – retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), na podstawie danych z rejestru;
 - Nanzer 2024 – retrospektywne badanie kohortowe w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE);
 - Mümmeler 2024 – retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), na podstawie danych z rejestru.
- 3 przeglądy systematyczne:
 - Griscti Soler 2022 - celem przeglądu było podsumowanie informacji na temat skuteczności benralizumabu w leczeniu rzadkich pierwotnych eozynofilowych chorób płuc, takich jak eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna;
 - Koga 2022 - celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu oraz podsumowanie perspektyw dotyczących jego zastosowania w leczeniu pacjentów z EGPA, z zależnością od steroidów;
 - Kouverianos 2023 - celem przeglądu było podsumowanie informacji na temat roli terapii przeciweozynofilowych w leczeniu EGPA.

4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym uwzględnionym w ramach AKL Wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej oraz badań wtórnych, dokonano wyszukiwania w następujących źródłach informacji medycznej (elektroniczne bazy główne): bazy Medline, Embase i The Cochrane Library. Ponadto korzystano z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu) oraz przeszukano abstrakty z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych.

Ostatnie wyszukiwanie w powyżej wymienionych bazach Wnioskodawca przeprowadził 29.07.2024 r. W strategii wyszukiwania Wnioskodawcy uwzględniono hasła odnoszące się zarówno do wnioskowanej interwencji, jak i bezpośrednio do ocenianej populacji chorych, które połączono operatorami logicznymi Boole'a. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w głównych bazach informacji medycznych zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł dla populacji, interwencji oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 28.01.2025 r. w bazach Medline (przez Pubmed), Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu opublikowanych przed datą złożenia wniosku refundacyjnego.

Ponadto w ramach wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkową publikację Spataro 2025⁶ będącą przeglądem systematycznym z metaanalizą dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w EGPA. Do powyższej pracy nie włączono dodatkowych prac względem AKL Wnioskodawcy, w związku z czym odstąpiono od jej opracowania w niniejszej AWA.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę głównego badania pierwotnego MANDARA włączonego do AKL Wnioskodawcy. Szczegółową charakterystykę badania MANDARA przedstawiono w rozdz. 14.9.1. AKL Wnioskodawcy.

Charakterystyka pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy, w tym badań dotyczących skuteczności praktycznej znajduje się w rozdziale 14.9. AKL Wnioskodawcy, natomiast charakterystyka badań wtórnych znajduje się w tabeli 7. rozdział 3 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 16. Charakterystyka pierwotnego badania klinicznego dla wnioskowanej interwencji włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy [MANDARA]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MANDARA <i>Wechsler 2024</i> NCT04157348 <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe, wieloośrodkowe (50 ośrodków w 9 krajach), badanie kliniczne III fazy. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia benralizumabu w EGPA w porównaniu do mepolizumabu. Randomizacja: tak, randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu głosowego lub internetowego (IVRS/IWRS) z wykorzystaniem kodów randomizacyjnych. Czynnikiem stratyfikacji był region: Ameryka Północna, Japonia, reszta świata. Schemat: badanie równoległe, w schemacie 1:1. Zaślepienie: tak, badanie podwójnie zaślepienie. W celu utrzymania zaślepienia pacjenci otrzymywali 4 zastrzyki podczas każdej wizyty: jedno podskórne wstrzyknięcie BEN w dawce 30 mg i trzy podskórne wstrzyknięcia placebo, wizualnie odpowiadającego MEP lub trzy wstrzyknięcia podskórne MEP w dawce 100 mg i jedno podskórne wstrzyknięcie placebo, wizualnie dopasowanego do BEN. Interwencja: BEN (30 mg podskórnie co 4 tygodnie, w jednej iniekcji) + SoC.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku 18 lat lub starsi; • Udokumentowane rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) ≥ 6 miesięcy przed skryningiem; datę pierwszej wizyty ustalono na podstawie historii lub obecności astmy oraz udokumentowanej eozynofilii ($>1,0 \times 10^9/l$ i/lub $>10\%$ leukocytów) oraz udokumentowania ≥ 2 z następujących dodatkowych cech EGPA: <ul style="list-style-type: none"> ○ Biopsja wykazująca histopatologiczne cechy eozynofilowego zapalenia naczyń, lub okołonaczyniowy naciek eozynofilowy, lub ziarniniakowe zapalenie bogate w eozynofile; ○ Neuropatia, mono lub poli (deficyt motoryczny lub zaburzenia przewodzenia nerwowego); ○ Nacieki w płucach, nieutrwalone; ○ Nieprawidłowość zatokowo-nosowa; ○ Kardiomiopatia (stwierdzona na podstawie echokardiografii lub rezonansu magnetycznego); ○ Kłębuszkowe zapalenie nerek (krwiomocz, wałeczki [casts] krwinek czerwonych i białkomocz); ○ Krwotok pęcherzykowy (w wyniku płukania oskrzelowo-pęcherzykowego); ○ Plamica wyczuwalna palpacyjnie, 	I-rzędowy PK: <ul style="list-style-type: none"> • Remisja – zdefiniowana jako uzyskanie wyniku BVAS = 0 i dawki GKS ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48. II-rzędowe PK: <ul style="list-style-type: none"> • Remisja wg EULAR – zdefiniowana jako uzyskanie wyniku BVAS = 0 i dawki GKS $\leq 7,5$ mg/dziennie; • Czas trwania remisji oraz ocena remisji w podgrupach; • Całkowita remisja, zdefiniowana jako BVAS = 0, brak stosowania doustnych oraz brak nawrotów (relapse-free); • Trwała remisja (a więc osiągnięta po raz pierwszy przed upływem 48. tygodnia i utrzymująca się do 52. tygodnia okresu badania z podwójnym zaślepieniem) remisji EGPA i trwałej całkowitej remisji EGPA; • Analiza składowych definicji remisji, w tym czas ich trwania; • Czas do pierwszego nawrotu, czas do poważnego (major) nawrotu, roczna częstość nawrotów (ARR,

⁶Spataro F, Solimando AG, Di Girolamo A, Vacca A, Ria R. Efficacy and safety of benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A meta-analysis of eight studies. Eur J Clin Invest. 2025 Feb;55(2):e14333. doi: 10.1111/eci.14333. Epub 2024 Oct 10. PMID: 39387173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39387173/> [dostęp: 17.02.2025 r.]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Komparator: MEPO (300 mg podskórnie co 4 tygodnie, w 3 iniekcjach po 100 mg) + SoC.</p> <p>Standardowa opieka: Leczenie GKS z terapią immunosupresyjną lub bez niej. Po wstępnym włączeniu i potwierdzeniu kryteriów włączenia (wizyta 1), potencjalnie kwalifikujący się pacjenci zostali włączeni do okresu przesiewowego trwającego od ≥ 1 do ≤ 4 tygodni, w którym to czasie musieli przyjmować stałą/stabilną dawkę doustnych GKS (7,5 do 50 mg/dobę doustnych GKS) przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2). Pacjenci otrzymujący terapię immunosupresyjną musieli otrzymywać stałą dawkę przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2) i powinni przyjmować tę samą dawkę przez cały okres zaślepionego etapu badania. Dozwolone było zmniejszenie dawki ze względów bezpieczeństwa</p> <p>Okres leczenia: 52 tygodnie. Hipoteza: <i>non-inferiority</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ANCA), immunofluorescencja i/lub dodatni wynik testu na przeciwciała MPO i/lub PR3; ● Choroba nawracająca lub oporna na leczenie, zdefiniowaną jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nawrót choroby: ≥ 1 potwierdzony nawrót EGPA w wywiadzie (tj. wymagający zwiększenia dawki doustnych GKS zainicjowanej przez badacza, rozpoczęcia/zwiększenia dawki terapii immunosupresyjnej lub hospitalizacji) w ciągu ostatnich 2 lat, który wystąpił ≥ 12 tygodni przed skryningiem (wizyta 1) podczas przyjmowania dawki prednizolonu (lub odpowiednika) $\geq 7,5$ mg/dobę; ○ Japońska definicja nawrotu choroby: ≥ 1 potwierdzony nawrót EGPA (tj. wymagający zwiększenia dawki doustnych GKS zainicjowanej przez badacza, rozpoczęcia podawania dożylnego (IV) prednizolonu (lub jego odpowiednika), rozpoczęcie/zwiększenie dawki terapii immunosupresyjnej, rozpoczęcie/zwiększenie dawki immunoglobuliny dożylnej lub hospitalizacja) w ciągu ostatnich 2 lat, który wystąpił ≥ 12 tygodni przed skryningiem (wizyta 1) podczas przyjmowania dawki prednizolonu (lub odpowiednika) $\geq 7,5$ mg /dzień; ○ Choroba oporna na leczenie: albo nieosiągnięcie remisji w ciągu 6 miesięcy przed wizytą 1 (BVAS [skala 0–63] = 0 i dawka doustnych GKS $\leq 7,5$ mg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika) po leczeniu indukcyjnym według standardowego schematu, podawanym przez ≥ 3 miesiące; lub w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (wizyta 1), nawrót objawów EGPA (niekoniecznie zgodny z definicją nawrotu w protokole) podczas zmniejszania dawki doustnych GKS, występujący przy dowolnej dawce $\geq 7,5$ mg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika. <p>Główne kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Rozpoznanie ziarniakowości z zapaleniem naczyń (wcześniej znanej jako ziarniakowość Wegenera) lub mikroskopowe zapalenie naczyń; ● Niedawne lub trwające (w ciągu 3 miesięcy przed wizytą 1) EGPA zagrażające narządom lub życiu; ● Choroba nowotworowa lub choroba wątroby występująca obecnie lub w przeszłości; ● Niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa; 	<p>ang. Annualized Relapse Rate);</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Uzyskanie korzyści klinicznej lub odpowiedzi całkowitej; ● Stosowanie doustnych glikokortykosteroidów (m.in. średnia dawka dobową, redukcja dawki, ocena w podgrupach dotyczące całkowitego zaprzestania ich stosowania czy trwale całkowite zaprzestanie stosowania GKS); ● Liczba eozynofili we krwi (≤ 30 komórek/μl, ≤ 150 komórek/μl, $\geq 90\%$ redukcja w stos. do wartości wyjściowej oraz mediana czasu do ich wystąpienia); ● Ocena obciążenia chorobą z perspektywy pacjenta; ● Czynność płuc (FEV1, FVC); ● Aktywność choroby – BVAS; zakres od 0 do 63 punktów, większy wynik oznacza większą aktywność choroby; ● Uszkodzenia związane z zapaleniem naczyń – VDI; zakres od 0 do 64 punktów; wyższy wynik oznacza większe uszkodzenie; ● Jakość życia; ● Bezpieczeństwo; ● Farmakokinetyka.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Choroba zakaźna lub zakażenie pasożytnicze; • Niedobór odporności lub dodatni wynik testu na obecność wirusa HIV; • Alergia, nietolerancja lub anafilaksja na terapię biologiczną lub szczepionkę, albo alergia lub reakcja na badany produkt w wywiadzie; • Znane, istniejące wcześniej, istotne klinicznie nieprawidłowości endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne, oddechowe lub inne nieprawidłowości układu, które nie są związane z EGPA i nie są kontrolowane standardowym leczeniem; • Leki zabronione (którykolwiek z poniższych, wybrane): <ul style="list-style-type: none"> ○ Dawka doustnych GKS >50 mg/dobę w okresie 4 tygodni przed początkiem badania; ○ Kortykosteroidy podawane dożylnie (IV), domięśniowo (IM) lub podskórnie (SC) w okresie 4 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2); ○ Omalizumab w ciągu 130 dni przed skryningiem (1 wizyta); ○ Cyklofosfamid doustnie w ciągu 2 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2) i cyklofosfamid dożylnie w ciągu 3 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2); ○ Rytuksymab w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (1 wizyta); ponadto u pacjenta liczba obwodowych limfocytów B musiała powrócić do normalnego zakresu; ○ Immunoglobulina IV lub SC w ciągu 30 dni przed skryningiem (wizyta 1); ○ Interferon-α w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (wizyta 1); ○ Terapia anty-TNF w ciągu 12 tygodni przed skryningiem (wizyta 1); ○ Anty-CD52 (alemtuzumab) w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (wizyta 1); ○ Jakiegokolwiek wcześniejsze lub obecne leczenie mepolizumabem (MEP), reslizumabem (RES), dupilumabem (DUP) lub benralizumabem (BEN), dostępnym na rynku lub lekiem biologicznym będącym w fazie badań. <p>Liczebność populacji: BEN +SoC: n = 70 (ITT) MEP + SoC: n = 70</p>	

Skróty: BEN – benralizumab; BVAS – wskaźnik aktywności zapalenia naczyń (ang. The Birmingham Vasculitis Activity Score); EGPA – eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangitis); EULAR – Europejski Sojusz Stowarzyszeń Reumatologicznych (ang. European Alliance of Associations for Rheumatology); GKS - glikokortykosteroidy; MEP – mepolizumab; PLC – placebo; Soc – standardowa opieka (ang. standard of care).

Tabela 17. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu MANDARA

Parametr	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)
Średni wiek (SD) [lata]	52,0 (13,9)	52,7 (14,4)
Kobiety, n (%)	45 (64%)	39 (56%)
Rodzaj EGPA, n (%)	Nawracające: 16 (23%); Oporne: 4 (6%); Nawracające i oporne: 50 (71%)	Nawracające: 16 (23%); Oporne: 4 (6%); Nawracające i oporne: 50 (71%)
Średni czas od diagnozy EGPA (SD) [lata]	5,39 (5,38)	4,93 (5,92)
Średnia liczba eozynofili we krwi (SD)/ μ l	306,0 (225,0)	384,9 (563,6)
BVAS >0 - n (%)	34 (48,6)	33 (47,1)
Wyjściowa dawka glikokortykosteroidów		
≥ 12 mg / dobę, n (%)	18 (25,7)	14 (20,0)
<12 mg / dobę, n (%)	52 (74,3)	56 (80)
Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe, n (%)		
Prednizon	48 (68,6%)	41 (58,6%)
Prednizolon	23 (32,9%)	28 (40,0%)
Metyloprednizolon	2 (2,9%)	4 (5,7%)
Hydrokortyzon	1 (1,4%)	0
Inne terapie immunomodulujące, n (%)		
Azatiopryna (AZA)	15 (21,4%)	13 (18,6%)
Metotreksat (MTX)	7 (10,0%)	5 (7,1%)
Mykofenolan mofetylu (MMF)	4 (5,7%)	3 (4,3%)
Metotreksat sodu	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Hydroksychlorochina	0	1 (1,4%)

Skróty: BVAS - The Birmingham Vasculitis Activity Score; EGPA - eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis); n – liczba pacjentów; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania MANDARA włączonego do analizy klinicznej za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 (ang. Risk of Bias version 2) zaproponowanego przez Cochrane Collaboration. Wnioskodawca wskazuje, że dla wszystkich pięciu analizowanych domen (procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanej interwencji, brakujących danych dla punktów końcowych, pomiaru punktu końcowego, wyboru prezentowanych wyników) uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego i tym samym uzyskano ogólne niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w randomizowanym badaniu MIRRA.

Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR II, na podstawie której ich wiarygodność oceniono jako krytycznie niską.

Ocenę wiarygodności badań obserwacyjnych włączonych do analizy klinicznej należy wykonać z wykorzystaniem skali NICE. Badania uzyskały 5 do 7 punktów w skali NICE (na 8 możliwych). Tylko w dwóch badaniach (Bettiol 2023 i Nanzer 2024) podano informacje o konsekwentnym włączaniu pacjentów, w związku czym tylko te dwa badania uzyskały punkty za sposób rekrutacji. Badania Nanzer 2020, BITE, Nanzer 2024 i Mümmeler 2024 miały odjęty punkt za prowadzenie w jednym ośrodku, a pierwsze dwa dodatkowo za brak analizy w warstwach. Z kolei badaniom Bettiol 2023, Cottu 2023, Nolasco 2023, Nanzer 2024 i Mümmeler 2024 odjęto punkt za retrospektywny charakter badań.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń co do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Odnaleziono jedną próbę kliniczną z randomizacją, porównującą bezpośrednio benralizumab z mepolizumabem, stosowanych z terapią standardową, u pacjentów z EGPA, MANDARA – jednakże, badanie to było przeprowadzone na dużej liczbie pacjentów – łącznie 140 chorych, (należy podkreślić, że oceniane schorzenie należy do chorób rzadkich) oraz z podwójnym zaślepieniem, co wzmacnia

jego jakość metodologiczną i wiarygodność otrzymanych wyników; uzyskane rezultaty znalazły też swoje potwierdzenie w dodatkowych 7 badaniach bez randomizacji, które także zostały uwzględnione w niniejszym raporcie i wzmocniły jego wnioskowanie.”;

- „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 (RDTL).

Oba leki biologiczne – mepolizumab i benralizumab są zarejestrowane i będą stosowane w tej samej populacji chorych na nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie EGPA. 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]”) 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. Biorąc pod uwagę powyższe główny cel raportu to porównanie tych dwóch leków biologicznych w leczeniu EGPA. W ramach niego na podstawie wiarygodnego badania RCT wykazano, że benralizumab jest nie gorszy niż mepolizumab w ocenie istotnych klinicznie punktów końcowych, jak remisje EGPA oraz charakteryzuje się co najmniej podobną skutecznością w ocenie pozostałych parametrów (nawroty EGPA, ciężkość objawów, kontrola astmy oraz zajęcia nosa i zatok, jakość życia, bezpieczeństwo), a zwłaszcza szybkości i wielkości zmniejszania eozynofilii oraz dawki doustnych GKS. Brak różnic z mepolizumabem potwierdzono także w badaniu obserwacyjnym (Nolasco 2023). Jednocześnie należy zaznaczyć, że w wiarygodnym badaniu RCT MIRRA z kolei wykazano znamienne wyższość mepolizumabu nad PLC+SoC (Wechsler 2017). Dodatkowo w badaniu MANDARA zgodnie z protokołem badacze przeprowadzili również porównanie odsetka pacjentów z remisją z historycznymi grupami placebo i MEP, pochodzących ze wspomnianego wcześniejszego badania RCT porównującego mepolizumab i PLC (+SoC) (MIRRA, Wechsler 2017). W porównaniu do historycznej grupy placebo benralizumab istotnie, blisko 20-krotnie zwiększał prawdopodobieństwo remisji EGPA. Odnotowano także jednocześnie znamienne wyższą skuteczność mepolizumabu w badaniu MANDARA w odniesieniu do historycznego mepolizumabu w MIRRA, co może świadczyć o heterogeniczności obu badań. Zatem można wnioskować, że potencjalna próba wykonania porównania pośredniego benralizumabu z PLC/SoC wiąże się z istotnymi ograniczeniami i biorąc pod uwagę rzadkość schorzenia oraz znaczącą heterogeniczność jednostki chorobowej (możliwość zajęcia różnych układów i narządów) w kontekście porównania vs PLC/SoC można oprzeć się na dodatkowym pośrednim wnioskowaniu: potwierdzenie nie gorszej efektywności klinicznej benralizumabu i mepolizumabu oraz udokumentowana wyższość mepolizumabu nad SoC.”.

Ograniczenia odnalezionych badań zidentyfikowane przez Wnioskodawcę (wybrane):

- „Tylko dla głównego punktu końcowego w próbie MANDARA przedstawiono wynik miary efektu, na podstawie którego można było wnioskować o istotności statystycznej – w przypadku drugorzędowych punktów końcowych zaznaczono, że prezentowane dla nich w publikacji przedziały ufności nie zostały dopasowane pod względem wielokrotnego testowania, nie powinny więc służyć do wnioskowania o znamienności obserwowanego efektu między stosowanymi interwencjami (szczególną ostrożność należy zachować zwłaszcza w przypadku tworzonych post hoc punktów końcowych obejmujących różne punkty czasowe oceny lub różne progi odcięcia) – czasem jednak w próbie podano nominalną wartości p (często jako informację z abstraktów konferencyjnych), a dodatkowo wszędzie, gdzie było to możliwe autorzy raportu obliczyli samodzielnie miary efektu dla wyników w grupach BEN i MEP, jednak zdarzyły się sytuacje, gdzie zaprezentowane dane były niewystarczające do takich analiz, np. w ocenie stopnia nasilenia choroby przez pacjenta w analizie PGIS.”;
- „Badacze prowadzący próbę MANDARA zaznaczyli, że czas trwania fazy badania z podwójnym zaślepieniem, jak i zróżnicowanie w rozpoczęciu zmian w dawkowaniu doustnych GKS, mogły spowodować, że nie wszyscy uwzględnieni pacjenci byli w stanie zaprzestać stosowania doustnych GKS.”.

Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach AKL Wnioskodawcy uwzględniono definicję populacji docelowej niezgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku. W analizach przyjęto wartość graniczną wskaźnika BVAS na poziomie „(BVAS > 0)”, natomiast w uzgodnionym programie lekowym wartość graniczną zdefiniowano na poziomie „(BVAS ≥ 2)”. W konsekwencji nie odniesiono się do różnic między populacją docelową, a populacją włączoną do badania MANDARA.
- W badaniu MANDARA stanowiącym główne badanie AKL Wnioskodawcy jednym z kryteriów wykluczających pacjentów z badania było stwierdzenie choroby EGPA zagrażającej narządom lub życiu. W ramach UPL, u pacjentów z zajęciem istotnych dla życia i zdrowia narządów, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w programie po nieskuteczności leczenia GKS w monoterapii.
- Konsekwencją błędnie przyjętego komparatora (brak uwzględnienia SoC, szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”), nie przedłożono analizy zgodnej z PICO w pełni odpowiadającemu aktualnej sytuacji finansowania leków u pacjentów cierpiących na EGPA w Polsce.

Warto wskazać, iż zgodnie z protokołem badania MANDARA przeprowadzono porównanie odsetka pacjentów z remisją z historycznymi grupami placebo i MEP, pochodzących z wcześniejszego badania RCT porównującego MEP i PLC (MIRRA, Wechsler 2017). W porównaniu do historycznej grupy placebo benralizumab istotnie zwiększał prawdopodobieństwo remisji EGPA: RB = 19,9 [(95% CI: 5,0; 79,1); p = 0,00002]; NNT = 2 (95% CI: 2; 3). Odnotowano także jednocześnie znamienne wyższą skuteczność mepolizumabu w badaniu MANDARA w odniesieniu do historycznego mepolizumabu w badaniu MIRRA, co może świadczyć o heterogeniczności obu badań.

Należy mieć na uwadze, iż powyższego porównania nie oparto o przegląd systematyczny. Dotyczyło ono jednego punktu końcowego z zakresu skuteczności oraz nie oceniono punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

- Uzgodniony program lekowy nie wyklucza możliwości leczenia pacjentów benralizumabem po niepowodzeniu leczenia mepolizumabem. W badaniu MANDARA jednym z kryteriów wykluczenia było wcześniejsze stosowanie mepolizumabu. W fazie OLE badania wszyscy pacjenci włączeni do badania przechodzili na benralizumab (nie zastosowano kryterium niepowodzenia wcześniejszej terapii). Warto wskazać także, iż opublikowano wyłącznie wyniki z zakresie bezpieczeństwa z fazy OLE badania MANDARA (dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Specks 2024).

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Odnaleziono jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, oceniające wnioskowaną terapię z komparatorem przyjętym przez Wnioskodawcę. Nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy wyników.

4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki z głównego badania RCT MANDARA dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BEN + SoC względem MEP + SoC u pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postacią EGPA. Szczegółowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania MANDARA zawarto odpowiednio w rozdziale 5.4. AKL Wnioskodawcy. Dodatkowo wyniki uzupełniono o dane nt. bezpieczeństwa pochodzące ze stosowania BEN w otwartej fazie wydłużonej (ang. Open-label Extension) próby MANDARA oraz o porównanie z historycznymi grupami placebo i mepolizumabu z badania RCT MIRRA (analiza zgodna z protokołem badania MANDARA).

Wyniki opracowań wtórnych zostały przedstawione w formie tabelarycznej w tabl. nr 7, rozdz. 3. AKL Wnioskodawcy, natomiast wyniki badań obserwacyjnych w rozdz. 6. AKL Wnioskodawcy.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badania MANDARA

Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu

Remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę

W badaniu MANDARA wykazano brak znamienych różnic w skorygowanych odsetkach pacjentów z remisją EGPA (BVAS = 0 i dawki doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48.) między benralizumabem, a mepolizumabem: 59,2% vs 56,5% – różnica między grupami wyniosła -2,71 p.p. (95% CI: -12,54 p.p.; 17,96 p.p.), $p = 0,7278$. Dla definicji remisji zgodną z EULAR odnotowano analogiczne wyniki.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu; BEN vs MEP [MANDARA]

BEN (N = 70) n (%)	MEP (N = 70) n (%)	Różnica (95% CI), p [p.p.]
Główny punkt końcowy (BVAS = 0 i dawki doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48.)**		
59,2%^	56,5%^	2,71 (-12,54; 17,96), $p = 0,7278$
Dodatkowa analiza głównego punktu końcowego, uwzględniająca definicję remisji zgodną z EULAR (BVAS = 0 i dawki doustnych GKS $\leq 7,5$ mg/dziennie w tygodniu 36. i 48.)**		
79%^	74%^	5 (95% CI: -7; 18)

^Odsetek dopasowany (*adjusted proportion*) z użyciem metody standaryzacji marginalnej (*marginal standardization method*) w ramach regresji logistycznej, z dopasowaniem na grupę leczenia, wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, wyjściową punktacją wskaźnika BVAS i region;

**W przypadku osiągnięcia remisji przez chorego i wystąpienia u niego później BVAS = 1, przy jednoczesnym braku konieczności zwiększania dawki doustnych GKS >4 mg/dzień (lub >7 mg w definicji EULAR) lub braku konieczności klinicznie istotnych zabiegów lub badań, pacjent był traktowany jako chory pozostający w remisji.

Łączne zliczone trwanie remisji EGPA

Nie odnotowano nominalnie różnic między badanymi grupami dla punktu końcowego: czasu trwania remisji EGPA zgodnie z definicją głównego punktu końcowego. OR (obliczony za pomocą modelu proporcjonalnych szans) dla oceny czasu trwania remisji, obliczony przez badaczy, wyniósł odpowiednio 1,36 (95% CI: 0,75; 2,48).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Łączne zliczone trwanie remisji EGPA [MANDARA]

Kategorie czasu trwania remisji, n (%)	BEN (N = 70) n (%)	MEP (N = 70) n (%)	RB/RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Czas trwania remisji				
0 tygodni	9 (12,9%)	15 (21,4%)	0,60 (0,28; 1,28), $p = 0,1860$	-0,09 (-0,21; 0,04), $p = 0,1756$
0 - <12 tygodni	12 (17,1%)	10 (14,3%)	1,20 (0,56; 2,59), $p = 0,6430$	0,03 (-0,09; 0,15), $p = 0,6421$
12 - < 24 tygodnie	8 (11,4%)	8 (11,4%)	1,00 (0,40; 2,52), $p = 1,0000$	0,00 (-0,11; 0,11), $p = 1,0000$
24 - < 36 tygodni	21 (30,0%)	19 (27,1%)	1,11 (0,65; 1,87), $p = 0,7085$	0,03 (-0,12; 0,18), $p = 0,7081$
≥ 36 tygodni	20 (28,6%)	18 (25,7%)	1,11 (0,65; 1,91), $p = 0,7041$	0,03 (-0,12; 0,18), $p = 0,7037$
Łączne naliczone trwanie remisji	-	-	OR = 1,36 (0,75; 2,48), $p = 0,3142^{\wedge\wedge}$	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Model proporcjonalnych szans ze współzmiennymi w postaci grupy badanej, wyjściowej dawki doustnych GKS, wyjściowego BVAS i regionu;

^Zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu;

^^Dane z doniesienia konferencyjnego Wechsler 2023.

Przyjmowane GKS

W badaniu MANDARA nie odnotowano różnic w między BEN a MEP w ocenie odsetka chorych stosujących poszczególne dawki doustnych GKS w okresie między 48., a 52. tygodniem próby [OR = 1,42 (95% CI: 0,77; 2,62)]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wielkości dawek doustnych GKS w okresie 48.-52. tyg. [MANDARA]

Wielkość dawki doustnych GKS w okresie 48.-52. tyg.	BEN (N = 70) n (%)	MEP (N = 70) n (%)	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
0	29 (41,4%)	19 (27,1%)	1,53 (0,95; 2,45), p = 0,0805	0,14 (-0,01; 0,30), p = 0,0717
>0 do ≤4	20 (28,6%)	30 (42,9%)	0,67 (0,42; 1,05), p = 0,0832	-0,14 (-0,30; 0,01), p = 0,0745
>4 do ≤7,5	14 (20,0%)	13 (18,6%)	1,08 (0,55; 2,12), p = 0,8304	0,01 (-0,12; 0,14), p = 0,8304
>7,5	7 (10,0%)	8 (11,4%)	0,88 (0,34; 2,28), p = 0,7849	-0,01 (-0,12; 0,09), p = 0,7846
Model proporcjonalnych szans	-	-	OR = 1,42 (95% CI: 0,77; 2,62)	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Model proporcjonalnych szans ze współzmiennymi w postaci grupy badanej, wyjściowej dawki doustnych GKS, wyjściowego BVAS i regionu;

^Zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu.

Dla punktu końcowego „≥50% redukcja dziennej dawki doustnych GKS”, nie odnotowano różnic między ocenianymi grupami. Natomiast odnotowano nominalne różnice w odsetku pacjentów, u których uzyskano 100% redukcja dziennej dawki doustnych GKS, na korzyść grupy stosującej BEN [15,69 (0,67; 30,71), p = 0,0406].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. >50% i 100%redukcja dziennej dawki glikokortykosteroidów [MANDARA]

MANDARA		Różnica (95% CI), p [p.p.]
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
≥50% redukcja dziennej dawki doustnych GKS		
86,1%^	73,9%^	12,26 (-0,57; 25,10)^, p = 0,0611#
100% redukcja dziennej dawki doustnych GKS		
41,4%^	25,8%^	15,69 (0,67; 30,71)^, p = 0,0406#

^Odsetek dopasowany (adjusted proportion) z użyciem metody standaryzacji marginalnej (marginal standardization method) w ramach regresji logistycznej, z dopasowaniem na grupę leczenia, wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, wyjściową punktację wskaźnika BVAS i regionu;

^^Zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu;

#Dane z doniesienia konferencyjnego Wechsler 2024a; podano p nominalne.

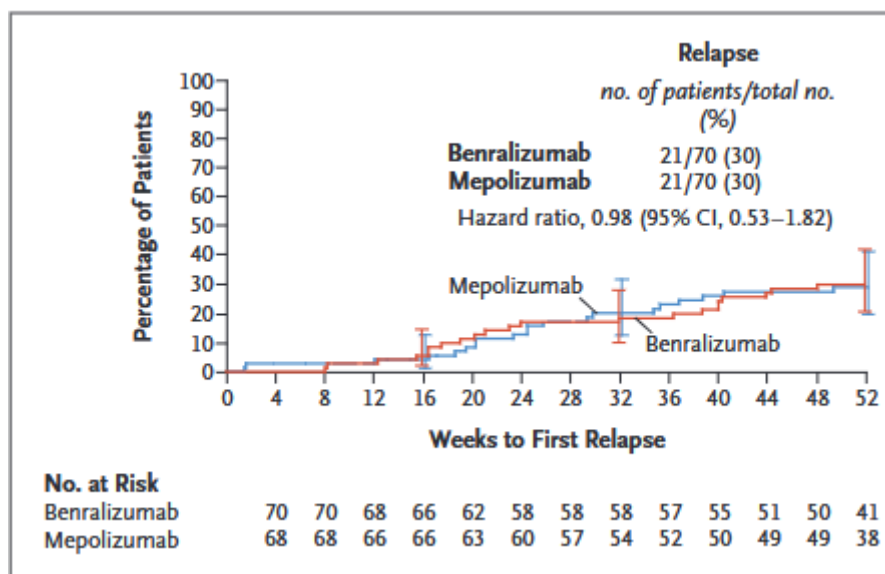
Nawroty EGPA

W badaniu MANDARA oceniano również częstość nawrotów (zdefiniowane jako aktywne zapalenie naczyń (BVAS > 0); lub aktywne objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe astmy z odpowiadającym pogorszeniem wyniku ACQ-6; lub aktywna choroba nosa i/lub zatok, z odpowiadającym pogorszeniem ≥1 z pytań w kwestionariuszu SSQ oraz uzasadnione zwiększenie całkowitej dawki dobowej doustnych GKS do >4 mg/dobę prednizolonu; lub zwiększona dawka lub dodanie terapii immunosupresyjnej bądź hospitalizacja związana z pogorszeniem EGPA). Nie odnotowano różnic między ocenianymi grupami [HR=0,98 (0,53; 1,82), p = 0,9466].

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 22. Ocena nawrotów EGPA [MANDARA]

MANDARA		HR (95% CI)
BEN (N = 70) n (%)	MEP (N = 70) n (%)	
21 (30%), liczba zdarzeń: 34	21 (30%), liczba zdarzeń: 30	0,98 (0,53; 1,82), p = 0,9466



Rycina 1. Ocena nawrotów EGPA, wykres K-M [MANDARA]

Zmniejszenie liczby eozynofili w krwi

Wyjściowa liczba eozynofili wynosiła 306,0 (SD: 225,0)/ μ l w grupie BEN i 384,9 (SD: 563,6)/ μ l w grupie MEP. Odnotowano nominalną różnicę w redukcję liczby eozynofili między grupą stosującą BEN i MEP na korzyść BEN [MD = -39,40 (95% CI: -55,33; -23,47)/ μ l, $p < 0,0001$].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Redukcja liczby eozynofili w krwi w 52. Tygodniu badania [MANDARA]

MANDARA		MD (95% CI), p^*
BEN (N = 70) n (%)	MEP (N = 70) n (%)	
Średnia (SD)/μl w 52 tyg.		
32,4 (40,8)	71,8 (54,4)	-39,40 (-55,33; -23,47), $p < 0,0001$

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu MANDARA nie odnotowano nominalnych różnic dla poniższych punktów końcowych:

- Ocena ciężkich nawrotów EGPA (zdefiniowane jako każde zdarzenie EGPA zagrażające narządom lub życiu; lub wynik BVAS ≥ 6 (zajmujący ≥ 2 układy narządów dodatkowo do innych objawów ogólnych, 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 bądź nawrót objawów zatokowo-nosowych wymagający hospitalizacji);
- Korzyść kliniczna (przyjęto 2 kryteria dawki doustnych GKS – ≤ 4 mg/dzień lub $\leq 7,5$ mg/dzień), $\geq 50\%$ redukcja średniej dobowej dawki doustnych GKS w trakcie tygodni 48. do 52. lub okres bez nawrotu EGPA w trakcie etapu badania z podwójnym zaślepieniem);
- Wystąpienie odpowiedzi całkowitej (zdefiniowana jako wystąpienie wszystkich następujących kryteriów: remisja w dowolnym momencie (przyjęto 2 kryteria dawki doustnych GKS - ≤ 4 mg/dzień lub $\leq 7,5$ mg/dzień), $\geq 50\%$ redukcja średniej dobowej dawki doustnych GKS w trakcie tygodni 48. do 52. lub okres bez nawrotu EGPA w trakcie etapu badania z podwójnym zaślepieniem);
- Ocena stopnia nasilenia choroby przez pacjenta (PGIS, z ang. Patient Global Impression of Severity), odnotowano podobne zwiększenie odsetka pacjentów raportujących brak objawów lub jedynie objawy łagodne – o 16,6 p.p. w grupie BEN i o 17,5 p.p. w MEP;

- Zmiana bezwzględnej wartości FEV1⁷ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela;
- Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6 (ang. Asthma Control Questionnaire-6);
- Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36;
- Ocena wg kwestionariusza SNOT-22 (ang. Sino-Nasal Outcome Test 22);
- Ocena wg kwestionariusza SSQ (ang. Sinonasal Symptom Questionnaire);
- Ocena wskaźnika VDI (ang. Vasculitis Damage Index);
- Ocena absenteizmu i prezenteizmu WPAI-GH.

Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu – porównanie z historycznymi grupami placebo i mepolizumabu z badania RCT MIRRA

Zgodnie z protokołem badania MANDARA przeprowadzono porównanie odsetka pacjentów z remisją z historycznymi grupami placebo i MEP, pochodzących z wcześniejszego badania RCT porównującego mepolizumab i PLC (MIRRA, Wechsler 2017). W porównaniu do historycznej grupy placebo benralizumab istotnie zwiększał prawdopodobieństwo remisji EGPA: RB = 19,9 (95% CI: 5,0; 79,1); p = 0,00002; NNT = 2 (95% CI: 2; 3). Odnotowano także jednocześnie znamienne wyższą skuteczność mepolizumabu w badaniu MANDARA w odniesieniu do historycznego mepolizumabu w badaniu MIRRA, co może świadczyć o heterogeniczności obu badań.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu – porównanie z historycznymi grupami placebo i mepolizumabu z badania RCT MIRRA

MANDARA	MIRRA	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)		
Remisja w 36. i 48. tygodniu (BEN vs historyczne PLC, N = 70 vs N = 68)			
41/70 (58,6%)**	2/68 (2,9%)	19,9 (5,0; 79,1); p = 0,00002	55,6 (43,41; 67,85) p < 0,00001 NNT = 2 (2; 3)
Remisja w 36. i 48. tygodniu (MEP vs historyczny MEP, N = 70 vs N = 68)			
40/70 (57,1%)**	22/68 (32,4%)	1,8 (1,2; 2,6); p = 0,0052	24,8 (8,73; 40,85) p = 0,0025 NNT = 5 (3; 13)

RB - Korzyść względna (z ang. Relative Benefit).

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Odsetki niekorygowane;

Remisja – BVAS = 0 i dawka doustnych GKS ≤4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48. W przypadku osiągnięcia remisji przez chorego i wystąpienia u niego później BVAS = 1, przy jednoczesnym braku konieczności zwiększania dawki doustnych GKS >4 mg/dzień lub braku konieczności znaczących zabiegów lub badań, pacjent był traktowany jako chory pozostający w remisji).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badania MANDARA

Bezpieczeństwo ogółem

Nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. W badaniu nie odnotowano wystąpienia zgonu żadnego pacjenta.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Bezpieczeństwo ogółem [MANDARA]

Zdarzenia niepożądane, n (%)	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakiegokolwiek AEs	63 (90,0%#)§	67 (95,7%#)§	0,94 (0,86; 1,03), p = 0,1921	-0,06 (-0,14; 0,03), p = 0,1866

⁷ Natężona objętość wydechowowa pierwszosekundowa (z ang. Forced Expiratory Volume in 1 second).

Zdarzenia niepożądane, n (%)	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakiegokolwiek SAEs	4 (6%)	9 (13%)	0,44 (0,14; 1,38), p = 0,1597	-0,07 (-0,17; 0,02), p = 0,1423
Jakiegokolwiek AEs prowadzące do przerwania leczenia	0 (0%)	2 [^] (3%)	0,20 (0,01; 4,09), p = 0,2960	-0,03 (-0,08; 0,02), p = 0,2342

[^]W obu przypadkach rak prostaty; nie zostały uznane za związane z prowadzoną terapią;

\$W doniesieniu konferencyjnym Specks 2024 podano, że wskaźnik częstości na 100 pacjento-lat wyniósł odpowiednio 89,74 vs 95,31 dla jakiegokolwiek AEs, 0 vs 2,84 dla AEs prowadzących do przerwania leczenia i 5,70 vs 12,80 dla SAEs;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

#W suplemencie do publikacji Wechsler 2024 podano inne odsetki dla jakiegokolwiek AEs, jednak jest to najprawdopodobniej związane ze sposobem prezentacji danych w Tabeli S15, która przedstawia poszczególne AEs (odpowiednio 72,9% vs 87,1%), ale tylko występujące u >3% pacjentów w którejkolwiek z grup interwencji – obliczenia przeprowadzono zatem z uwzględnieniem odsetków dotyczących wszystkich chorych z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi, które zaprezentowano w tekście i Tabeli 3 i tekście publikacji głównej.

Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane

Nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane [MANDARA]

Rodzaj SAEs, n (%)	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
COVID-19	1 (1%)	1 (1%)	1,00 (0,06; 15,67), p = 1,0000	0,00 (-0,04; 0,04), p = 1,0000
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0%)	1 (1%)	0,33 (0,01; 8,04), p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4693
Zapalenie oskrzeli	1 (1%)	0 (0%)	3,00 (0,12; 72,40), p = 0,4988	0,01 (-0,02; 0,05), p = 0,4693
Zakażenie dróg moczowych	0 (0%)	1 (1%)	0,33 (0,01; 8,04), p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4693
Zakażenie rany	0 (0%)	1 (1%)	0,33 (0,01; 8,04), p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4693
Zapalenie dróg żółciowych	0 (0%)	1 (1%)	0,33 (0,01; 8,04), p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4693
Naciek eozynofilowy w wątrobie	0 (0%)	1 (1%)	0,33 (0,01; 8,04), p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4693
Rak prostaty	0 (0%)	2 (3%)	0,20 (0,01; 4,09), p = 0,2960	-0,03 (-0,08; 0,02), p = 0,2342
Neuropatia obwodowa	1 (1%)	0 (0%)	3,00 (0,12; 72,40), p = 0,4988	0,01 (-0,02; 0,05), p = 0,4693
Omdlenie	1 (1%)	0 (0%)	3,00 (0,12; 72,40), p = 0,4988	0,01 (-0,02; 0,05), p = 0,4693
Ostra niewydolność oddechowa	0 (0%)	1 (1%)	0,33 (0,01; 8,04), p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4693

[^]W obu przypadkach rak prostaty;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami w częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ogółem, z wyjątkiem występowania: nudności, wirusowego zapalenia górnych dróg oddechowych oraz astenii.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Poszczególne zdarzenia niepożądane [MANDARA]

Zdarzenia niepożądane, n (%)	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Nudności	1 (1,4%)	6 (8,6%)	0,17 (0,02; 1,35), p = 0,0930	-0,07 (-0,14; 0,00), p = 0,0494
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	1 (1,4%)	6 (8,6%)	0,17 (0,02; 1,35), p = 0,0930	-0,07 (-0,14; 0,00), p = 0,0494

Zdarzenia niepożądane, n (%)	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Astenia	6 (8,6%)	0 (0%)	13,00 (0,75; 226,45), p = 0,0785	0,09 (0,02; 0,16), p = 0,0162

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Otwarta faza wydłużona (OLE) badania MANDARA

Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił dane na temat bezpieczeństwa stosowania BEN w fazie wydłużonej próby MANDARA. Ekspozycja na leczenie wyniosła wśród pacjentów, którzy kontynuowali terapię BEN w fazie OLE 76,1 pacjento-lat, natomiast wśród chorych, którzy przeszli na terapię benralizumabem z leczenia mepolizumabem 78,6 pacjento-lat.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa – OLE MANDARA [Specks 2024]

Kategoria zdarzeń niepożądanych, n (%)	MANDARA			
	BEN (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat	MEP (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat
Ogólne kategorie AEs				
Jakiegokolwiek AEs	54 (81,8%)	70,96	57 (91,9%)	72,52
Jakiegokolwiek AEs prowadzące do przerwania leczenia	2 (3,0%)	2,63	1 (1,6%)	1,27
Jakiegokolwiek SAEs	10 (15,2%)	13,14	13 (21,0%)	16,54
Jakiegokolwiek AEs prowadzące do zgonu	0 (0%)	0	1 (1,6%)	1,27
Poszczególne AEs w podziale na klasyfikację narządową				
Zakażenia	46 (69,7%)	60,45	45 (72,6%)	57,25
Mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	15 (22,7%)	19,71	18 (29,0%)	22,90
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	9 (13,6%)	11,83	17 (27,4%)	21,63
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	19 (28,8%)	24,97	14 (22,6%)	17,81
Zaburzenia żołądka i jelit	13 (19,7%)	17,08	12 (19,4%)	15,27
Zaburzenia układu nerwowego	8 (12,1%)	10,51	11 (17,7%)	13,99
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	15 (22,7%)	19,71	10 (16,1%)	12,72
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 (9,1%)	7,88	8 (12,9%)	10,18
Poszczególne SAEs w podziale na klasyfikację narządową				
Zakażenia	3 (4,5%)	3,94	5 (8,1%)	6,36
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 (3,0%)	2,63	3 (4,8%)	3,82
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 (3,0%)	2,63	2 (3,2%)	2,54
Zaburzenia układu odpornościowego	1 (1,5%)	1,31	2 (3,2%)	2,54
Zaburzenia żołądka i jelit	1 (1,5%)	1,31	2 (3,2%)	2,54
Zaburzenia endokrynologiczne	0 (0%)	0	2 (3,2%)	2,54
Nieprawidłowości w badaniach	0 (0%)	0	2 (3,2%)	2,54
Zaburzenia układu nerwowego	1 (1,5%)	1,31	1 (1,6%)	1,27
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0 (0%)	0	1 (1,6%)	1,27
Nowotwory	1 (1,5%)	1,31	0 (0%)	0

Kategoria zdarzeń niepożądanych, n (%)	MANDARA			
	BEN (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat	MEP (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat
AEs specjalnego zainteresowania				
Nowotwory				
Rak prostaty	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Czerniak złośliwy in situ	1 (1,5%)	1,31	0 (0%)	0
Rak odbytnicy	1 (1,5%)	1,31	0 (0%)	0
Zespół Rosai-Dorfmana	1 (1,5%)	1,31	0 (0%)	0
Brodawczak skóry	1 (1,5%)	1,31	0 (0%)	0
Znamię dysplastyczne	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Chłoniak strefy brzeżnej	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Znamię melanocytowe	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Oponiak	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Zespół mielodysplastyczny	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Zakażenia				
Zakażenie robakami pasożytniczymi	0 (0%)	0	0 (0%)	0

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Fasenra):

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zaostrzenia astmy

Produktu leczniczego Fasenra nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy.

Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia objawy astmy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nasiliły się, należy zasięgnąć porady lekarskiej.

Kortykosteroidy

Nie zaleca się nagłego przerywania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Fasenra. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów, powinno ono odbywać się stopniowo i pod nadzorem lekarza prowadzącego.

Reakcje nadwrażliwości

Po podaniu benralizumabu występowały ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, pokrzywka grudkowa, wysypka). 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 Fasentra może być występowanie w wywiadzie anafilaksji niezwiązanej z benralizumabem. Zgodnie z praktyką kliniczną, po podaniu produktu Fasentra należy przez odpowiednio długi czas monitorować stan pacjentów.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy na stałe przerwać podawanie produktu leczniczego Fasentra i należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

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 przeciw pasożytnicze. Jeżeli do zarażenia pasożytniczego dojdzie w trakcie leczenia i pacjent nie odpowiada na leczenie przeciw pasożytnicze, leczenie benralizumabem należy przerwać do czasu ustąpienia zakażenia.

EGPA zagrażająca czynności narządów lub zagrażająca życiu

Produktu leczniczego Fasentra nie badano u pacjentów z czynnymi objawami EGPA zagrażającymi czynności narządów lub stanowiącymi zagrożenie życia.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym w grupach równoległych z udziałem 103 pacjentów w wieku od 12 do 21 lat, chorych na ciężką astmę, leczenie benralizumabem wydaje się nie zaburzać odpowiedzi humoralnej wywołanej szczepieniem przeciw wirusowi grypy sezonowej. Nie przewiduje się wpływu benralizumabu na właściwości farmakokinetyczne jednocześnie stosowanych produktów leczniczych.

Enzymy cytochromu P450, pompy efluksowe i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w usuwaniu benralizumabu. Nie ma dowodów na ekspresję receptora IL-5R α na hepatocytach. Zmniejszenie liczby eozynofiliów nie prowadzi do przewlekłych, ogólnoustrojowych zmian aktywacji cytokin prozapalnych.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania benralizumabu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję.

Przenikanie przeciwciał monoklonalnych, takich jak benralizumab, przez łożysko odbywa się w sposób liniowy w miarę postępu ciąży, dlatego potencjalna ekspozycja płodu będzie prawdopodobnie większa w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Fasentra w okresie ciąży. Podawanie produktu leczniczego kobietom w ciąży należy rozważyć tylko w przypadku, gdy oczekiwane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy benralizumab lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego lub zwierzęcego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Fasentra biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu leczenia benralizumabem na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Fasenna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (histrydyna, histrydyny chlorowodurek jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorbata 20 - E 432, woda do wstrzykiwań).

Przedawkowanie

Pacjentom z astmą eozynofilową biorącym udział w badaniach klinicznych podawano podskórnie dawki do 200 mg produktu leczniczego i nie obserwowano dowodów toksyczności związanej z dawką.

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania benralizumabu. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednim monitorowaniem stanu pacjenta, jeśli to konieczne.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania benralizumabu w astmie i EGPA jest podobny.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w czasie leczenia astmy to ból głowy (8%) i zapalenie gardła (3%). Najczęściej zgłaszane działanie niepożądane w czasie leczenia EGPA to ból głowy (17%). Po zastosowaniu benralizumabu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej o różnym nasileniu.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych dotyczących astmy i EGPA oraz po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem benralizumabu. Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 29. Działania niepożądane zidentyfikowane w przypadku produktu leczniczego Fasenna [ChPL Fasenna]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła ^a	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości ^b	Często
	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^c	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^d	Często

a) Zapalenie gardła zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „zapalenie gardła”, „bakteryjne zapalenie gardła”, „wirusowe zapalenie gardła”, „ paciorkowcowe zapalenie gardła”.

b) Reakcje nadwrażliwości zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „pokrzywka”, „pokrzywka grudkowa” i „wysypka”.

c) Bardzo często w badaniu dotyczącym EGPA.

d) Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W kontrolowanych placebo badaniach dotyczących astmy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, świąd, grudki) występowały u 2,2% pacjentów leczonych zalecaną dawką benralizumabu w porównaniu z 1,9% pacjentów leczonych placebo. Zdarzenia były przemijające.

Długoterwałe bezpieczeństwo stosowania

W przedłużonym badaniu trwającym 56 tygodni (badanie 4) z udziałem pacjentów z astmą uczestniczących w badaniu 1., 2. i 3., 842 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Fasenna w zalecanej dawce i pozostali oni w badaniu. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny, jak w opisanych wyżej badaniach z astmą. Dodatkowo, w rozszerzonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa prowadzonym metodą otwartej próby (badanie 5) u pacjentów z astmą z poprzednich badań, 226 pacjentów było leczonych produktem Fasenna w zalecanej dawce przez okres do 43 miesięcy. W połączeniu z okresem leczenia w poprzednich badaniach,

odpowiada to medianie okresu obserwacji wynoszącej 3,4 roku (zakres: 8,5 miesiąca - 5,3 roku). Profil bezpieczeństwa w tym okresie obserwacji był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Fasenra.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące dzieci i młodzieży są ograniczone. Do badań III fazy włączono 108 pacjentów chorych na astmę z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (badanie 1: n=53, badanie 2: n=55). Spośród nich, 46 przyjmowało placebo, 40 przyjmowało benralizumab co 4 tygodnie dla trzech pierwszych dawek, a następnie co 8 tygodni, a 22 pacjentów przyjmowało benralizumab co 4 tygodnie. Pacjenci z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (n=86) z badań 1. i 2. kontynuowali leczenie benralizumabem w badaniu 4. przez okres do 108 tygodni. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u młodzieży były podobne do obserwowanych u osób dorosłych.

W otwartym, niekontrolowanym badaniu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym trwającym 48 tygodni z udziałem ograniczonej liczby dzieci i młodzieży (n=28) z niekontrolowaną ciężką astmą profil bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat był podobny do profilu bezpieczeństwa w populacji dorosłych i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Fasenra przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

W obowiązującym planie zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) umieszczonym na stronie EMA odnaleziono wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. W powyższym dokumencie nie zidentyfikowano istotnych zagrożeń związanych ze stosowaniem benralizumabu. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się nowotwory złośliwe. Ponadto w dokumencie wskazano także na brakujące informacje dotyczące ograniczonych danych na temat pacjentek w ciąży i karmiących piersią.⁸

Na stronie URPL oraz FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Fasenra (benralizumab).

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase⁹, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Fasenra od czasu wprowadzenia leku na rynek to 15 888.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym nieskuteczność leku – 949, zmęczenie – 749, gorączka – 666); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (w tym astma – 2 008, duszność – 1 330, kaszel – 705); zaburzenia układu nerwowego (w tym ból głowy – 1 322, zawrót głowy – 391, migrena – 112).

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/fasenra-epar-risk-management-plan_en.pdf [dostęp: 19.02.2025 r.]

⁹ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 19.02.2025 r.]

ADRReports

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

Tabela 30. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 478
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 461
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	803
Zaburzenia układu nerwowego	716
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	686
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	618
Badania diagnostyczne	542
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	515
Zaburzenia żołądka i jelit	425
Zaburzenia układu immunologicznego	374
Zaburzenia psychiczne	179
Zaburzenia serca	170
Zaburzenia naczyniowe	166
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	157
Kwestie związane z produktem	132
Zaburzenia w obrębie oka	124
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	100
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	99
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	59
Zaburzenia ucha i błędnika	59
Uwarunkowania społeczne	50
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	34
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	29
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	29
Zaburzenia endokrynologiczne	25
Procedury medyczne i chirurgiczne	20
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	12

Z danych na dzień 19.02.2025¹⁰ r. wśród chorych stosujących benralizumab (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – 1 478; zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 1 461; zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – 2 963 oraz zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi – 803.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Fasentra (benralizumabu) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać EGPA.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT MANDARA (Wechsler 2024 - główna publikacja badania) – badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BEN + SoC w porównaniu z MEP + SoC, u pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postacią EGPA. Dodatkowo w analizie Wnioskodawcy uwzględniono 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej i 3 przeglądy systematyczne.

¹⁰ Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for FASENRA (up to 16/02/2025) <https://www.adrreports.eu/en/search.html#> [dostęp: 19.02.2025 r.]

Skuteczność

Remisja EGPA

W badaniu MANDARA wykazano brak znamienych różnic w skorygowanych odsetkach pacjentów z remisją EGPA (BVAS = 0 i dawki doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48.) między benralizumabem, a mepolizumabem: 59,2% vs 56,5% – różnica między grupami wyniosła -2,71 p.p. (95% CI: -12,54 p.p.; 17,96 p.p.), $p = 0,7278$. Dla definicji remisji zgodną z EULAR odnotowano analogiczne wyniki.

Nie odnotowano nominalnie różnic między badanymi grupami dla punktu końcowego: czasu trwania remisji EGPA zgodnie z definicją głównego punktu końcowego. OR (obliczony za pomocą modelu proporcjonalnych szans) dla oceny czasu trwania remisji, obliczony przez badaczy, wyniósł odpowiednio 1,36 (95% CI: 0,75; 2,48).

Przyjmowane GKS

W badaniu MANDARA nie odnotowano różnic w między BEN a MEP w ocenie odsetka chorych stosujących poszczególne dawki doustnych GKS w okresie między 48., a 52. tygodniem próby [OR = 1,42 (95% CI: 0,77; 2,62)].

Dla punktu końcowego „ $\geq 50\%$ redukcja dziennej dawki doustnych GKS”, nie odnotowano różnic między ocenianymi grupami. Natomiast odnotowano nominalne różnice w odsetku pacjentów, u których uzyskano 100% redukcja dziennej dawki doustnych GKS, na korzyść grupy stosującej BEN [15,69 (0,67; 30,71), $p = 0,0406$].

Nawroty EGPA

Częstość nawrotów (zdefiniowane jako aktywne zapalenie naczyń (BVAS > 0); lub aktywne objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe astmy z odpowiadającym pogorszeniem wyniku ACQ-6; lub aktywna choroba nosa i/lub zatok, z odpowiadającym pogorszeniem ≥ 1 z pytań w kwestionariuszu SSQ oraz uzasadnione zwiększenie całkowitej dawki dobowej doustnych GKS do >4 mg/dobę prednizolonu; lub zwiększona dawka lub dodanie terapii immunosupresyjnej bądź hospitalizacja związana z pogorszeniem EGPA). Nie odnotowano różnic między ocenianymi grupami [HR=0,98 (0,53; 1,82), $p = 0,9466$].

Zmniejszenie liczby eozynofilii we krwi

Wyjściowa liczba eozynofilii wynosiła 306,0 (SD: 225,0)/ μ l w grupie BEN i 384,9 (SD: 563,6)/ μ l w grupie MEP. Odnotowano nominalną różnicę w redukcję liczby eozynofilii między grupą stosującą BEN i MEP na korzyść BEN [MD = -39,40 (95% CI: -55,33; -23,47)/ μ l, $p < 0,0001$].

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu MANDARA nie odnotowano nominalnych różnic dla poniższych punktów końcowych:

- Ocena ciężkich nawrotów EGPA (zdefiniowane jako każde zdarzenie EGPA zagrażające narządom lub życiu; lub wynik BVAS ≥ 6 (zajmujący ≥ 2 układy narządów dodatkowo do innych objawów ogólnych, 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 bądź nawrót objawów zatokowo-nosowych wymagający hospitalizacji);
- Korzyść kliniczna (przyjęto 2 kryteria dawki doustnych GKS – ≤ 4 mg/dzień lub $\leq 7,5$ mg/dzień), $\geq 50\%$ redukcja średniej dobowej dawki doustnych GKS w trakcie tygodni 48. do 52. lub okres bez nawrotu EGPA w trakcie etapu badania z podwójnym zaślepieniem);
- Wystąpienie odpowiedzi całkowitej (zdefiniowana jako wystąpienie wszystkich następujących kryteriów: remisja w dowolnym momencie (przyjęto 2 kryteria dawki doustnych GKS - ≤ 4 mg/dzień lub $\leq 7,5$ mg/dzień), $\geq 50\%$ redukcja średniej dobowej dawki doustnych GKS w trakcie tygodni 48. do 52. lub okres bez nawrotu EGPA w trakcie etapu badania z podwójnym zaślepieniem);
- Ocena stopnia nasilenia choroby przez pacjenta (PGIS, z ang. Patient Global Impression of Severity), odnotowano podobne zwiększenie odsetka pacjentów raportujących brak objawów lub jedynie objawy łagodne – o 16,6 p.p. w grupie BEN i o 17,5 p.p. w MEP;
- Zmiana bezwzględnej wartości FEV₁¹¹ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela;
- Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6 (ang. Asthma Control Questionnaire-6);
- Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36;
- Ocena wg kwestionariusza SNOT-22 (ang. Sino-Nasal Outcome Test 22);

¹¹ Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. Forced Expiratory Volume in 1 second).

- Ocena wg kwestionariusz SSQ (ang. Sinonasal Symptom Questionnaire);
- Ocena wskaźnika VDI (ang. Vasculitis Damage Index);
- Ocena absenteizmu i prezenteizmu WPAI-GH.

Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu – porównanie z historycznymi grupami placebo i mepolizumabu z badania RCT MIRRA

Zgodnie z protokołem badania MANDARA przeprowadzono porównanie odsetka pacjentów z remisją z historycznymi grupami placebo i MEP, pochodzących z wcześniejszego badania RCT porównującego mepolizumab i PLC (MIRRA, Wechsler 2017). W porównaniu do historycznej grupy placebo benralizumab istotnie zwiększał prawdopodobieństwo remisji EGPA: RB = 19,9 (95% CI: 5,0; 79,1); p = 0,00002; NNT = 2 (95% CI: 2; 3). Odnotowano także jednocześnie znamienne wyższą skuteczność mepolizumabu w badaniu MANDARA w odniesieniu do historycznego mepolizumabu w badaniu MIRRA, co może świadczyć o heterogeniczności obu badań.

Bezpieczeństwo

W badaniu MANDARA nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. W badaniu nie odnotowano wystąpienia zgonu żadnego pacjenta. Nie stwierdzono także istotnych różnic między interwencjami w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem.

Dla większości punktów końcowych nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami w częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ogółem, z wyjątkiem występowania: nudności, wirusowego zapalenia górnych dróg oddechowych oraz astenii.

Ograniczenia

Tylko dla głównego punktu końcowego w próbie MANDARA przedstawiono wynik miary efektu, na podstawie którego można było wnioskować o istotności statystycznej – w przypadku drugorzędowych punktów końcowych zaznaczono, że prezentowane dla nich w publikacji przedziały ufności nie zostały dopasowane pod względem wielokrotnego testowania, nie powinny więc służyć do wnioskowania o znamienności obserwowanego efektu między stosowanymi interwencjami

W ramach AKL Wnioskodawcy uwzględniono definicję populacji docelowej niezgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku. W analizach przyjęto wartość graniczną wskaźnika BVAS na poziomie „(BVAS > 0)”, natomiast w uzgodnionym programie lekowym wartość graniczną zdefiniowano na poziomie „(BVAS ≥ 2)”. W konsekwencji nie odniesiono się do różnic między populacją docelową, a populacją włączoną do badania MANDARA.

Konsekwencją błędnie przyjętego komparatora (brak uwzględnienia SoC, szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”), nie przedłożono analizy zgodnej z PICO w pełni odpowiadającej aktualnej sytuacji finansowania leków u pacjentów cierpiących na EGPA w Polsce.

Odnosnie porównania odsetka pacjentów z remisją z historycznymi grupami placebo i MEP, pochodzących z wcześniejszego badania RCT porównującego MEP i PLC (MIRRA, Wechsler 2017), Należy mieć na uwadze, iż powyższego porównania nie oparto o przegląd systematyczny. Dotyczyło ono jednego punktu końcowego z zakresu skuteczności oraz nie oceniono punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przedstawionej analizy była ocena opłacalności stosowania leku Fasentra (benralizumab) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA).

Technika analityczna

W związku z wykazaniem w analizie klinicznej (AKL) równorzędności pomiędzy technologią wnioskowaną a przyjętym komparatorem, Wnioskodawca wykonał analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA).

Porównywane interwencje

W analizie porównano stosowanie leku Fasentra w połączeniu z terapią standardową (ang. *standard of care*, SoC) ze stosowaniem mepolizumabu w połączeniu z SoC.

Perspektywa

W dokumencie analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Wnioskodawca uzasadnił pominięcie perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta), znikomą wysokością kosztów ponoszonych przez pacjenta w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez NFZ, a także wnioskowaną dostępnością produktu leczniczego Fasentra bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego. Wyniki z perspektywy wspólnej dostępne są w modelu dostarczonym przez Wnioskodawcę.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 rok.

Model

Analizę oparto na modelu ekonomicznym wykonanym w programie Microsoft Excel, umożliwiającym przeprowadzenie CMA i deterministycznej analizy wrażliwości.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty porównywanych interwencji,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty kwalifikacji do leczenia i weryfikacji skuteczności,
- koszty SoC,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty technologii wnioskowanej przyjęto zgodnie z wnioskiem refundacyjnym i zaproponowanym RSS.

Koszty komparatora przyjęto w analizie podstawowej zgodnie z danymi dot. wydatków refundacyjnych w programie lekowym B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” na podstawie Raportu

refundacyjnego Centrali NFZ z dnia 2 września 2024 r. (za styczeń-czerwiec 2024 r.) oraz Uchwały Rady NFZ nr 29/2024/IV z dnia 17 października 2024 r. (dot. II kwartału 2024 r.). W analizie wrażliwości testowano przyjęcie ceny mepolizumabu na podstawie danych przetargowych z serwisu „Platforma zakupowa – Open Nexus” (platformazakupowa.pl).

Koszty podania leków zostały przyjęte dla obydwu ramion leczenia w analogicznej wysokości, na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 9/2025/DGL z dnia 30 stycznia 2025 r., Uchwały Rady NFZ nr 29/2024/IV z dnia 17 października 2024 r., publikacji Jahnz-Różyk 2021 oraz raportu AOTMiT nr WT.543.5.2024.

Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty kwalifikacji do leczenia i weryfikacji jego skuteczności przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 9/2025/DGL z dnia 30 stycznia 2025 r. oraz raportu AOTMiT nr WT.543.5.2024. Koszty te przyjęto w analogicznej wysokości dla obydwu ramion analizy.

W ramach kosztów SoC uwzględniono w analizie leczenie astmy za pomocą glikokortykosteroidów doustnych (ang. *oral corticosteroids*, OCS) i wziewnych (ang. *inhaled corticosteroids*, ICS) oraz długodziałających β 2-mimetyków (ang. *long acting beta-agonists*, LABA). Koszt OCS przyjęto na podstawie danych z badania MANDARA, Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. oraz Uchwały Rady NFZ nr 1/2025/IV z dnia 13 stycznia 2025 r. (dot. III kwartału 2024 r.). Koszt ICS oraz LABA przyjęto na podstawie danych NFZ z 2018 r., opracowanych w ramach analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania leku Fasenna w ciężkiej astmie eozynofilowej u dorosłych, skorygowanych o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” pomiędzy 2018 r. a 2023 r. Na podstawie publikacji Kanecki 2017 oszacowano odsetek pacjentów z EGPA uprawnionych do skorzystania z nieodpłatnego wydania leków dla osób powyżej 65 r.ż. w ramach wykazu „D2”. W analizie podstawowej przyjęto równą wysokość kosztów SoC dla obydwu ramion leczenia. W analizie wrażliwości testowano m.in. wariant uwzględniający różną wysokość zużycia OCS w ramionach analizy (na podstawie średniego dziennego zużycia w grupach badanych w ostatnich 4 tyg. badania MANDARA).

W ramach kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAEs) raportowane w badaniu MANDARA. Oszacowań kosztów dokonano na podstawie statystyk NFZ za 2023 r. i raportu AOTMiT nr WT.543.5.2024. W analizie podstawowej dla obydwu ramion przyjęto analogiczny, uśredniony koszt leczenia. W analizie wrażliwości przetestowano wariant uwzględniający numeryczne różnice w częstości występowania SAEs pomiędzy grupami w badaniu MANDARA.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania ze względu na przyjęcie rocznego horyzontu czasowego analizy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki CMA Wnioskodawcy – analiza podstawowa z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS

Kategoria wyników	Perspektywa NFZ z RSS (bez RSS)		
	Fasenra	Mepolizumab	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	125 046	[REDACTED] (16 747)
W tym: koszt leków biologicznych [PLN]	[REDACTED]	111 326	[REDACTED]

Zgodnie z wynikami CMA Wnioskodawcy roczny koszt stosowania leku Fasenna z perspektywy NFZ wynosi przy uwzględnieniu RSS [REDACTED] ([REDACTED] bez uwzględnienia RSS). W przypadku mepolizumabu roczny koszt stosowania oszacowany został na 125,0 tys. PLN. Z uwzględnieniem RSS różnica rocznych kosztów stosowania porównywanych technologii wynosi [REDACTED] (bez uwzględnienia RSS różnica ta wynosi 16,7 tys. PLN na korzyść mepolizumabu).

Koszt leków biologicznych wynosi w ramieniu Fasenna [REDACTED] z RSS ([REDACTED] bez RSS), zaś w ramieniu mepolizumabu – 111,3 tys. PLN. Wyniki pozostałych kategorii kosztów nie różnią się pomiędzy ramionami leczenia.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przeprowadził oszacowanie ceny zbytu netto (CZN), przy której różnica kosztu stosowania technologii wnioskowanej i komparatora jest równa zero.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS

Kategoria wyników	Perspektywa NFZ	
	Z RSS	Bez RSS
Progowa CZN [PLN]		

W związku z nieprzedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku Fasenra nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca przedstawił w analizie wymaganą w takim przypadku kalkulację CZN leku Fasenra, wybierając jako technologię opcjonalną mepolizumab – uzyskano wyniki tożsame z wynikami analizy progowej.

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości obejmującą 8 scenariuszy, w których zmianie podlegały następujące parametry:

- cena komparatora,
- odsetek podań leków biologicznych w ramach hospitalizacji jednodniowej i w warunkach ambulatoryjnych,
- koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego,
- zużycie doustnych kortykosteroidów w poszczególnych ramionach leczenia,
- możliwość skorzystania z nieodpłatnego wydania leków dla osób powyżej 65 r.ż. (wykaz „D2”),
- częstość występowania SAEs w poszczególnych ramionach leczenia.

W 5 z 8 testowanych scenariuszy wprowadzane zmiany były analogiczne dla obydwu ramion leczenia. W pozostałych 3 scenariuszach nowe wartości parametrów różniły się pomiędzy ramionami leczenia – szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wartości parametrów przyjętych w wybranych scenariuszach analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Parametr i źródło wartości przyjętej w analizie wrażliwości	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartości przyjęte w analizie wrażliwości	
		Ramię Fasenra	Ramię mepolizumab
Cena mepolizumabu (dane przetargowe)	28,55 PLN/mg	nie dotyczy (cena leku Fasenra bez zmian)	44,65 PLN/mg
Zużycie OCS (ostatnie 4 tyg. badania MANDARA)	3,21 mg	2,98 mg	3,43 mg
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (SAE zareportowane w badaniu MANDARA wg grup leczenia)	553,57 PLN	314,09 PLN	793,05 PLN

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Opis populacji docelowej podany w analizie różni się od kryteriów kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego. Ze względu na przyjętą technikę analityczną (CMA) nie ma to jednak wpływu na wyniki analizy.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Interwencję określono zgodnie z ChPL Fasenra i treścią uzgodnionego programu lekowego.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W związku z wykazaniem w AKL równorzędności pomiędzy technologią wnioskowaną a przyjętym komparatorem, analizę wykonano techniką CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W dokumencie analizy przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ, dostarczony model ekonomiczny umożliwia zapoznanie się z wynikami analizy także z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęty przez Wnioskodawcę roczny horyzont czasowy wydaje się odpowiedni dla analizy metodą CMA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Z związku z przyjętą technikę analityczną (CMA), w analizie nie dokonywano oszacowania efektów zdrowotnych.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	Dyskontowanie nie było wymagane ze względu na horyzont czasowy analizy nie przekraczający jednego roku.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Analizę przeprowadzono metodą CMA.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Analizę przeprowadzono metodą CMA.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

W ramach analizy Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia (rozdział 10 „Ograniczenia analizy”):

- *Wśród ograniczeń analizy należy zwrócić uwagę na ograniczenia zidentyfikowane w analizie klinicznej (...), gdyż odnoszą się one również m.in. do przyjętej strategii analitycznej oraz doboru komparatora.*
- *W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie cenę mepolizumabu zgodnie z danymi refundacyjnymi dot. terapii produktem leczniczym Nucala w programie lekowym B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”, co może stanowić pewne ograniczenie. Rzeczywista cena mepolizumabu w programie lekowym EGPA nie jest znana. Istnieje możliwość, że we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Nucala w ramach nowego programu lekowego zostanie zaproponowany inny instrument dzielenia ryzyka niż przyjęty aktualnie w programie leczenia astmy ciężkiej. Z uwagi na taką możliwość, w analizie wrażliwości testowano cenę za 1 mg mepolizumabu, obliczoną w oparciu o dane odnalezione w bazie przetargowej „Platforma zakupowa – Open Nexus”, dostępnej online na stronie platformazakupowa.pl.*
- *Dodatkowo ograniczenie stanowi niepewność oszacowanych kosztów terapii standardowej oraz podania, diagnostyki i monitorowania leczenia, ze względu na brak odpowiednich danych dotyczących leczenia chorych na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń w Polsce. W celu potwierdzenia*

zasadności przyjętych danych oraz stabilności uzyskanych wyników w analizie podstawowej, w analizie wrażliwości testowano warianty dotyczące zużycia doustnych glikokortykosteroidów, a także kosztów podania leków oraz diagnostyki i monitorowania leczenia (...). Koszty te miały jednak znikomą wpływ na wyniki, a założenia analizy podstawowej (brak uwzględnienia numerycznych różnic na korzyść BEN w zużyciu OCS i częstotści SAEs) można traktować jako konserwatywne.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Komparator

- Jak wskazano w piśmie ws. wymagań minimalnych: „Przyjęty przez Wnioskodawcę komparator nie jest refundowaną technologią opcjonalną. Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Mepolizumab nie stanowi obecnie technologii medycznej refundowanej w populacji docelowej. W opinii AOTMiT pacjenci chorujący na nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń leczeni są przy wykorzystaniu standardowej opieki zdefiniowanej jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina). (...) Agencja zwraca uwagę, iż porównanie z mepolizumabem może zostać dokonane w ramach analizy dodatkowej.” Wnioskodawca nie przedstawił zaktualizowanych analiz.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych ani w obliczeniach Wnioskodawcy. Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

W celu zapewnienia wiarygodności Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe ze względu na nieodnalezienie w ramach przeglądu systematycznego opracowań ani ocen ekonomicznych dotyczących leku Fasentra we wnioskowanym wskazaniu. Przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było w ocenie Wnioskodawcy zasadne ze względu na przeprowadzenie analizy metodą CMA. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu oraz ze strukturą modelu. Testowano wyniki przy użyciu zerowych i skrajnych wartości, sprawdzano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych, a także analizowano poprawność formuł obliczeniowych wprowadzonych w modelu. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej była wykonana analiza wrażliwości. Wnioskodawca nie zamieścił w analizie informacji nt. wyniku walidacji wewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem przedstawionej analizy była ocena opłacalności stosowania leku Fasentra (benralizumab) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać EGPA.

W ramach przeprowadzonej CMA Wnioskodawca porównał stosowanie leku Fasenra w połączeniu z SoC ze stosowaniem mepolizumabu w połączeniu z SoC w rocznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami CMA Wnioskodawcy roczny koszt stosowania leku Fasenra z perspektywy NFZ wynosi przy uwzględnieniu RSS [redacted] ([redacted] bez uwzględnienia RSS). W przypadku mepolizumabu roczny koszt stosowania oszacowany został na 125,0 tys. PLN. Z uwzględnieniem RSS różnica rocznych kosztów stosowania porównywanych technologii wynosi [redacted] (bez uwzględnienia RSS różnica ta wynosi 16,7 tys. PLN na korzyść mepolizumabu). Koszt leków biologicznych wynosi w ramieniu Fasenra [redacted] z RSS ([redacted] bez RSS), zaś w ramieniu mepolizumabu – 111,3 tys. PLN. Wyniki pozostałych kategorii kosztów nie różnią się pomiędzy ramionami leczenia.

Według oszacowań Wnioskodawcy cena progowa leku Fasenra wynosi [redacted]. W związku z nieprzedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku Fasenra nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca przedstawił wymaganą kalkulację ceny zbytu netto, wybierając jako technologię opcjonalną mepolizumab – wyniki są tożsame z ceną progową.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej jest nieuwzględnienie jako komparatora SoC jako terapii z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. Tym samym przedłożona analiza ekonomiczna nie dostarcza pełnej informacji na temat efektywności kosztowej benralizumabu, jako leczenia przewlekłego w omawianej populacji pacjentów z EGPA w ramach uzgodnionego programu lekowego.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Fasentra (benralizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na aktywną nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA).

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2026 r. do 31 grudnia 2027 r.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt leczniczy Fasentra będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL).

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z aktywną nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA).

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący zakłada (zgodnie ze stanem aktualnym), że produkt leczniczy Fasentra nie będzie podlegać finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu tj. leczeniu aktywnej nawracająco-ustępującej lub opornej na leczenie postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA).

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że terapia produktem leczniczym Fasentra będzie finansowana ze środków publicznych w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populację docelową dla benralizumabu w warunkach polskich stanowią dorośli pacjenci z aktywną nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Fasentra oparto o kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej Wnioskodawca przeprowadził w następujących krokach, tj. kalkulując liczbę chorych na EGPA w Polsce, liczbę dorosłych chorych na EGPA w Polsce, liczbę dorosłych chorych na aktywną nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postaci EGPA w Polsce oraz kalkulując liczbę dorosłych chorych z aktywną postacią EGPA w Polsce, u których nie raportowano choroby zagrażającej życiu lub narządom.

Liczbę chorych na EGPA oszacowano kolejno na 557 w 2025 roku, 576 w 2026 roku, 595 w 2027 roku oraz 613 w 2028 roku (prognoza liczebności w oparciu o dane GUS 2023). W kolejnym etapie wyznaczono udział osób dorosłych wśród chorych na EGPA. W analizie podstawowej przyjęto średnią z opisanych wartości (96,9% z rejestru POLVAS oraz 99,6% z analizy Sada 2023), co stanowiło kompromis między dostępnością danych polskich, a wyższą jakością danych z publikacji Sada 2023. Ostatecznie, udział osób dorosłych w chorobowości EGPA wyniósł 98,2%.

Kluczowym krokiem było ustalenie liczby chorych na EGPA z chorobą aktywną nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie. W oszacowaniu podstawowym wykorzystano liczbę pacjentów z rejestru POLVAS, u których raportowano kiedykolwiek nawrót choroby (Wójcik 2019, Biedroń 2020). Nawrót EGPA definiowano według skali BVAS. W publikacjach Wójcik 2019 oraz Biedroń 2020 odnaleziono informację o 70 spośród 100 (70%) pacjentów z raportowanym co najmniej jednym nawrotem EGPA.

Na podstawie odnalezionych przez Wnioskodawcę publikacji zawierających informacje dotyczące zgonów związanych z chorobą (9,3% zgonów; Fijolek 2024) oraz liczby pacjentów z raportowanym krwawieniem pęcherzykowym (3-4% przypadków; Fijolek 2023), oszacowano średnią wartość 98,7% chorych, u których nie raportowano choroby zagrażającej życiu lub narządom.

W ramach analizy wpływu na budżet założono, iż wnioskowana technologia przejmie ██████ rynku w I roku i ██████ w II roku analizy.

Koszty

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej. Założenia i dane wejściowe dla kosztów uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej opisane w rozdziale 5.1.2. dotyczą również analizy wpływu na budżet.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych, związanych z leczeniem eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń:

- koszty porównywanych interwencji (benralizumab vs mepolizumab),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty kwalifikacji do programu i weryfikacji skuteczności,
- koszty terapii standardowej (leczenie wziewnymi i doustnymi glikokortykosteroidami),
- koszty zdarzeń niepożądanych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	391	403
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 383*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

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

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z uwzględnieniem RSS – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [PLN]		
Wydatki Fasenra (ampułko-strzykawka)	0	0
Wydatki Fasenra (wstrzykiwacz)	0	0
Wydatki Fasenra (łącznie)	0	0
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [PLN]		
Wydatki Fasenra (ampułko-strzykawka)		
Wydatki Fasenra (wstrzykiwacz)		
Wydatki Fasenra (łącznie)		
Wydatki całkowite		
Wydatki inkrementalne [PLN]		
Wydatki Fasenra (ampułko-strzykawka)		
Wydatki Fasenra (wstrzykiwacz)		
Wydatki Fasenra (łącznie)		
Wydatki całkowite		

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia bez uwzględnienia RSS – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [PLN]		
Wydatki Fasenra (ampułko-strzykawka)	0	0
Wydatki Fasenra (wstrzykiwacz)	0	0
Wydatki Fasenra (łącznie)	0	0
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [PLN]		
Wydatki Fasenra (ampułko-strzykawka)		
Wydatki Fasenra (wstrzykiwacz)		
Wydatki Fasenra (łącznie)		
Wydatki całkowite		
Wydatki inkrementalne [PLN]		
Wydatki Fasenra (ampułko-strzykawka)		
Wydatki Fasenra (wstrzykiwacz)		
Wydatki Fasenra (łącznie)		
Wydatki całkowite	490 742	1 216 035

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane [redacted] w wysokości [redacted] PLN w I roku oraz [redacted] PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 490 742 PLN w I roku oraz 1 216 035 PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Fasentra (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą [redacted] PLN w I roku oraz [redacted] PLN w II roku odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariantcie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ – wariant minimalny i maksymalny

Wariant	z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok
Koszty całkowite inkrementalne [PLN]		
Prawdopodobny	[redacted] 490 742	[redacted] 1 216 035
Minimalny	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]
Koszty refundacji leku Fasentra (łącznie) [PLN]		
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]
Minimalny	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Jednakże należy mieć na uwadze, iż EGPA jest chorobą przewlekłą, a zatem istnieje prawdopodobieństwo stosowania leku przez okres dłuższy niż 2 lata. W przypadku powyższego AWB Wnioskodawcy wymagałaby zastosowania dłuższego horyzontu czasowego w celu ustalenia równowagi rynkowej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wariant minimalny i maksymalny analizy. Ponadto w ramach AWB przeprowadzono dodatkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

- „Niepewność prognoz dotyczących przyszłej struktury rynku, tj. zarówno ogólnej liczby pacjentów kwalifikowanych do leczenia biologicznego, jak i podziału rynku leczenia biologicznego między mepolizumab i benralizumab w scenariuszu nowym. Należy jednak zaznaczyć, że przyjęte prognozy były skonsultowane z ekspertami klinicznymi mającymi doświadczenie w realizacji programach lekowych w pokrewnych wskazaniach, co zwiększa wiarygodność przyjętych oszacowań.”;
- „Niepewność związaną z realną ceną mepolizumabu – w analizie założono, że efektywna cena produktu Nucala w programie leczenia EGPA utrzyma się na poziomie obowiązującym obecnie w programie leczenia ciężkiej astmy. Założenie to można uznać za konserwatywne, gdyż aktualne ceny przetargowe mepolizumabu są o ponad 50% wyższe od ceny uwzględnionej w analizie. Niemniej jednak, rzeczywista cena mepolizumabu w programie EGPA jest na chwilę obecną nieznaną i będzie kształtowana przez instrument dzielenia ryzyka dla wskazania leczenia EGPA, który może się różnić od RSS uzgodnionego w programie leczenia ciężkiej astmy.”.

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet nie odpowiada w pełni obecnej sytuacji refundacyjnej produktów leczniczych stosowanych w EGPA w Polsce. W analizie przyjęto, iż BEN będzie przejmował wyłącznie udziały MEP, przy jednoczesnym braku przejmowania udziałów leczenia standardowego. Należy wskazać, iż obecnie MEP nie stanowi jedynej technologii opcjonalnej dla wnioskowanej interwencji (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” niniejszej AWA).

Ponadto Wnioskodawca nieprawidłowo zdefiniował populację docelową. Zastosowano zapisy projektu programu lekowego Wnioskodawcy, gdzie wartość graniczną wskaźnika BVAS przyjęto na poziomie „BVAS > 0”, zamiast prawidłowego uwzględnienia zapisów uzgodnionego programu lekowego, gdzie wartość graniczną BVAS przyjęto na poziomie „BVAS ≥ 2”.

W przedłożonej przez Wnioskodawcę AWB uwzględniono wyniki przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej CMA, [redacted]. Biorąc pod uwagę powyższe, a także błędne założenia dotyczące przejmowania udziałów, należy wskazać, iż przyjęte wartości liczebności populacji docelowej i jej definicja nie mają istotnego wpływu na oszacowane w ramach AWB wartości inkrementalne.

Podsumowując model AWB Wnioskodawcy nie przedstawia w pełni konsekwencji finansowych ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej stosowania BEN w populacji pacjentów cierpiących na EGPA w Polsce.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przeprowadził analizę wrażliwości. Szczegółowe założenia testowanych wariantów przedstawiono w rozdziale 9.3. AWB Wnioskodawcy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla poszczególnych wariantów z uwzględnieniem RSS / bez uwzględnienia RSS.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS / bez uwzględnienia RSS

Wariant AW	z RSS / bez RSS			
	Wydatki inkrementalne [PLN]		Wydatki Fasenra [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	490 742	1 216 035		
AW 1: cena Fasenra +5%				
AW 2: cena Fasenra -5%				
AW 3: cena mepolizumabu z przetargów				
AW 4: podanie ambulatoryjne leków biologicznych				
AW 5: podanie leków biologicznych w hospitalizacji jednodniowej				
AW 6: ryczałt za diagnostykę z programu B.75.				
AW 7: zużycie OCS: jednakowe dla BEN i MEP (średnia baseline w MANDARA)				
AW 8: zużycie OCS: oddzielne dla BEN i MEP (średnia w ost. 4 tyg. w MANDARA)				
AW 9: nieuwzględnienie obecności leków z SoC na wykazie 65+				
AW 10: uwzględnienie różnic w częstości SAEs				
AW 11: Liczba leczonych w PL - min.				
AW 12: Liczba leczonych w PL - max.				

Prognozowana kwota refundacji produktu leczniczego Fasenra wynosiła [redacted] (w wariancie z RSS) w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej – oba skrajne oszacowania uzyskano w wariantach z minimalną i maksymalną liczbą leczonych biologicznie pacjentów.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Fasenna (benralizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na aktywną nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postać eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego – NFZ). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2026 r. do 31 grudnia 2027 r. W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt leczniczy Fasenna będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL).

Liczebność populacji docelowej w AWB Wnioskodawcy została określona na poziomie 391 pacjentów w I roku oraz 403 pacjentów w II roku. Zgodnie z oszacowaniami [] pacjentów w I roku oraz [] pacjentów w II roku analizy będzie stosowała wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane [] w wysokości [] PLN w I roku oraz [] PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 490 742 PLN w I roku oraz 1 216 035 PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Fasenna (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą [] PLN w I roku oraz [] PLN w II roku odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet nie odpowiada w pełni obecnej sytuacji refundacyjnej produktów leczniczych stosowanych w EGPA w Polsce. W analizie przyjęto, iż BEN będzie przejmował wyłącznie udziały MEP, przy jednoczesnym braku przejmowania udziałów leczenia standardowego. Należy wskazać, iż obecnie MEP nie stanowi jedynej technologii opcjonalnej dla wnioskowanej interwencji (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” niniejszej AWA).

Ponadto Wnioskodawca nieprawidłowo zdefiniował populację docelową. Zastosowano zapisy projektu programu lekowego Wnioskodawcy, gdzie wartość graniczną wskaźnika BVAS przyjęto na poziomie „BVAS > 0”, zamiast prawidłowego uwzględnienia zapisów uzgodnionego programu lekowego, gdzie wartość graniczną BVAS przyjęto na poziomie „BVAS ≥ 2”.

W przedłożonej przez Wnioskodawcę AWB uwzględniono wyniki przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej CMA, []. Biorąc pod uwagę powyższe, a także błędne założenia dotyczące przejmowania udziałów, należy wskazać, iż przyjęte wartości liczebności populacji docelowej i jej definicja nie mają istotnego wpływu na oszacowane w ramach AWB wartości inkrementalne.

Podsumowując model AWB Wnioskodawcy nie przedstawia w pełni konsekwencji finansowych ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej stosowania BEN w populacji pacjentów cierpiących na EGPA w Polsce.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Fasenra (benralizumab), w leczeniu chorych z aktywną postacią EGPA, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja - <https://www.tlv.se/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 10.02.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Fasenra, benralizumab.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dot. leczenia pacjentów cierpiących na EGPA za pomocą produktu leczniczego Fasenra.

Odnaleziono informację, iż lek w przedmiotowym wskazaniu podlega ocenie: w Anglii poprzez NICE (oczekiwana data publikacji: 16 lipca 2025 r.¹²); w Niemczech (GBA wskazuje przewidywany termin decyzji: połowa maja 2025 r.¹³) oraz w Nowej Zelandii (na stronie PHARMAC nie podano daty zakończenia procesu oceny¹⁴).

Dodatkowo odnaleziono informację, iż francuski HAS odrzucił wniosek o udzielenia wczesnego dostępu do leku Fasenra (benralizumab) we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z ziarniniakowatością eozynofilową z zapaleniem naczyń i brakiem odpowiedzi na mepolizumab”, ze względu, iż dane przedłożone na poparcie wniosku nie umożliwiały wykazania skuteczności preparatu Fasenra w deklarowanym wskazaniu¹⁵.

¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11248> [dostęp: 10.02.2025 r.]

¹³ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1152/> [dostęp: 10.02.2025 r.]

¹⁴ <https://connect.pharmac.govt.nz/apptracker/s/application-public/a10OZ000002wYeT/p002101> [dostęp: 10.02.2025 r.]

¹⁵ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3537837/fr/fasenra-benralizumab-granulomatose-eosinophilique [dostęp: 10.02.2025 r.]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni

Prof. dr hab. n. med. Barbara Kwiatkowska nie zgłosiła uwag do zapisów programu lekowego.

Prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk zgłosiła uwagi do treści uzgodnionego programu lekowego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Uwagi prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk do proponowanego programu lekowego

Część programu	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii
Kryteria kwalifikacji	<p>1. Diagnostyką i leczeniem EGPA, w tym zwłaszcza terapią biologiczną, zajmują się głównie ośrodki alergologiczno-pulmonologiczne:</p> <p>a. Terapia mepolizumabem lub benralizumabem w ramach RDTL prowadzona jest obecnie u około 50 pacjentów, z czego zdecydowana większość (około 40) leczonych jest w ośrodkach alergologiczno-pulmonologicznych, a tylko 5-10 w ośrodkach reumatologicznych</p> <p>b. Wyłącznie ośrodki pulmonologiczne i alergologiczne (W Instytucie Chorób Płuc i Gruźlicy w Warszawie dr Dariusz Gawryluk, w Klinice Pulmonologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego dr Iwona Damps-Konstańska i w Oddziale Klinicznym Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Barlickiego w Łodzi wyznaczony lekarz) biorą udział w jedynym prowadzonym w Polsce badaniu klinicznym z leczeniem biologicznym w EGPA (Efficacy and Safety of Depemokimab Compared With Mepolizumab in Adults With Relapsing or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA)(OCEAN) NCT05263934/</p> <p>W związku z tym, żeby zapewnić pacjentom kwalifikację przez zespół ekspertów doświadczonych w leczeniu biologicznym EGPA proponuję zmianę proponowanego zapisu mówiącego o „przeprowadzaniu kwalifikacji świadczeniobiorców do programu przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych”. Ponieważ EGPA jest chorobą rzadką kwalifikacji powinien dokonywać istniejący Zespół ds. Chorób Rzadkich w ramach sekcji ds. chorób autozapalnych i HAE albo nowo powołanej sekcji do spraw zespołów przebiegających z hipereozynofilią (obecnie EGPA, w przyszłości również HES).</p> <p>W związku z tym proponuję zmianę istniejącego zapisu na:</p> <p>„Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej jako Zespół Koordynacyjny)”.</p> <p>Punkt 3) „aktywna postać EGPA (BVAS \geq 3) pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR” – proponuję wykreślenie – mogłoby to być interpretowane jako konieczność spełnienia przez pacjenta kryterium BVAS i spełnienia kryterium aktywności choroby przy kwalifikacji do terapii, podczas gdy chorzy z liczniejszej grupy nawracająco-ustępującej EGPA nie będą mieli aktywnej postaci choroby przy kwalifikacji. Zamiast tego proponuję następującą modyfikację punktu 2) „udokumentowane rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, w tym kryteriami klasyfikacyjnymi wg ACR/EULAR postaci nawracająco-ustępującej lub opornej na leczenie zdefiniowanych następująco:”</p> <p>Punkt 3.1)</p> <p>Proponuję wykreślenie zapisu „w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu”. Wprowadzenie ograniczenia czasowego nie ma uzasadnienia merytorycznego – nie wynika ani z kryteriów włączenia do badań klinicznych, ani z obowiązujących standardów, w których samo rozpoznanie postaci nawracająco-ustępującej jest wystarczające dla włączenia terapii biologicznej. Wynika to z tego, że niewystępowanie zaostrzeń EGPA, np. w okresie poprzedzających 6 miesięcy związane jest często z eskalacją dawek terapii immunosupresyjnej lub glikokortykosteroidami systemowymi, co zawsze prowadzi do pojawienia się ciężkich działań niepożądanych. Większość pacjentów prowadzonych w naszym ośrodku w ramach RDTL mepolizumabem nie spełniałaby tego kryterium czasowego, które nie było brane pod uwagę ze względu na włączanie terapii w ramach RDTL zgodnie z obowiązującymi standardami. Dodatkowo, w związku z tym, że w przeciwieństwie do GPA (choroby leczonej przez specjalistów reumatologii) u pacjentów z EGPA obserwuje się znacznie mniejszą aktywność określaną wskaźnikiem BVAS (w badaniach klinicznych około 2), kryterium kwalifikacji powinien być BVAS 1 lub 2.</p> <p>Kolejna bardzo istotna kwestia - zgodnie ze standardem, zwłaszcza w postaci nawracająco-ustępującej, bez ryzyka narządowego, nie ma obowiązku dołączania lub kontynuowania terapii immunosupresyjnej, dlatego w tym punkcie również należy to uwzględnić (zamiast „oraz” przez lekami immunosupresyjnymi wpisać „z towarzyszącą lub nie terapią”. Zapis w tym punkcie powinien uzyskać brzmienie:</p> <p>„3.1) postać nawracająco-ustępująca definiowana jako co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 3 2) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu, pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, w tym glikokortykosteroidów w dawce \geq7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz z towarzyszącym lub nie leczeniem azatiopryną lub metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu”,</p> <p>Punkt. 3.2.1 i 3.2.2– uwaga jak powyżej – o dużej aktywności EGPA świadczy już BVAS 2, stąd powinno wprowadzić się w tym miejscu tę samą zmianę, a leczenie, zwłaszcza niezagrażających życiu lub narządom zaostrzeń, może opierać się wyłącznie na GKS systemowych, stąd leczenie immunosupresyjne może, ale nie musi być u tych chorych stosowane. Proponuję następującą zmianę zaproponowanych zapisów:</p> <p>3.2.1) brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby (BVAS \leq 3 2) 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 z towarzyszącym lub nie przyjmowaniem co najmniej jednego leku cytotoksycznego lub immunosupresyjnego lub biologicznego, jak cyklofosfamid lub azatiopryna lub metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub rytuksymab, lub</p>

	<p>3.2.2) nawrót aktywnej choroby (BVAS \geq 3 2) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, w tym glikokortykosteroidy w dawce \geq7.5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz z towarzyszącym lub nie leczeniem azatiopryną lub metotreksatem lub mykofenolanem mofetilu, w przypadku zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów do \leq7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon.</p> <p>Proponuję zmianę zdania ogólnego w kryteriach kwalifikacji na: „U pacjentów z zajęciem istotnych dla życia i zdrowia narządów, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych Chorób Utrazadkich, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w programie po nieskuteczności leczenia GKS w monoterapii, chociaż mam wątpliwości, czy w przypadku zastosowania kryteriów włączenia zgodnie z obowiązującymi, opisanymi powyżej, standardami (możliwość stosowania GKS w monoterapii) w dalszym ciągu istnieje konieczność utrzymania tego kryterium, zwłaszcza że tak naprawdę, chorzy u których zajęte są istotne dla życia i zdrowia narządy nie powinni być leczeni GKS w monoterapii. To zapis przeniesiony bezpośrednio z programu dla GPA, który tutaj może nie być konieczny.</p>
Określenie czasu leczenia	Bez uwag
Kryteria oceny skuteczności leczenia	Biorąc pod uwagę, że w obrazie klinicznym EGPa odminują objawy płucne, a ich nasilenie może być pierwszym objawem zaostrzenia EGPa spirometria nie powinna być badaniem opcjonalnym, ale obowiązkowym (z wyłączeniem sytuacji kiedy są czasowe przeciwwskazania do wykonania tego badania)
Kryteria wyłączenia	Bez uwag
Kryteria ponownego włączenia	Bez uwag
Dawkowanie	<p>Punkt „Kontynuacja leczenia w warunkach domowych” jest do zmiany, ponieważ nie są to wizyty monitorujące, tylko cztery pierwsze wizyty na podanie leku związane z koniecznością edukacji pacjenta dotyczącej samodzielnego podawania leku.</p> <p>Sformułowania: „Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty monitorujące (z wynikami badań i oceną skuteczności leczenia) od początku leczenia, zgodnie z punktami monitorowania” oznaczałoby, że leczenie domowe można byłoby zastosować po 2 latach terapii.</p> <p>Powyższy punkt należałoby zmodyfikować następująco: „Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku (...)”.</p>
Modyfikacja dawkowania	Bez uwag
Kontynuacja leczenia w warunkach domowych	Bez uwag
Badania przy kwalifikacji	-
Monitorowanie leczenia	<p>Punkt 12) – zgodnie z zaleceniami spirometria jest badaniem, które powinno być wykonywane standardowo, a nie opcjonalnie u każdego pacjenta zarówno przy kwalifikacji, ale również w trakcie wizyt monitorujących, ponieważ pierwszym objawem zaostrzenia EGPa może być zaostrzenie astmy. Bez badania wyjściowego nie będzie można właściwie tego ocenić.</p> <p>Punkt 10: Jako badanie znacznie czulsze od EKG czy ECHO serca w rozpoznawaniu eozynofilowego zapalenia mięśnia serca uważa się badania pro-BNP i troponiny.</p> <p>Proponuję dodanie tych badań jako obowiązkowych przy kwalifikacji, a następnie monitorowaniu terapii. EKG potraktowałabym jako badanie opcjonalne</p>
Monitorowanie programu	Bez uwag

Uwagi analityków Agencji

Kryteria kwalifikacji

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu u pacjentów z zajęciem istotnych dla życia i zdrowia narządów, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w programie po nieskuteczności leczenia GKS w monoterapii. Należy wskazać, iż zgodnie z ChPL Fasendra produkt leczniczy nie był badany u pacjentów z objawami EGPa zagrażającymi czynności narządów lub stanowiącymi zagrożenie życia.

Sugeruje się rozważenie dodania zapisów wykluczających pacjentów uprzednio stosujących inhibitory IL-5. W badaniu MANDARA jednym z kryteriów wykluczenia było wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, w tym mepolizumabu. Brak jest danych wysokiej wiarygodności dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania benralizumabu po nieskuteczności mepolizumabu, nie określono również efektywności kosztowej takiego leczenia i nie zbadano jego finansowania na budżet płatnika.

Kryteria oceny skuteczności leczenia

W programie wskazano, iż w celu potwierdzenia skuteczności leczenia pacjent musi uzyskać adekwatną odpowiedź na leczenie definiowaną jako:

1) uzyskanie niskiej aktywności choroby zdefiniowanej jako wynik w skali BVAS < 2 – po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;

lub

2) spadek wartości BVAS o co najmniej 50% przy jednoczesnej redukcji dawki GKS o co najmniej 50% – po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) leczenia;

oraz

3) utrzymywanie się adekwatnej odpowiedzi w trakcie kolejnych ocen co 6 m-cy (+/- 1 miesiąc) w trakcie aktywnego leczenia w programie (obligatoryjnie, niezależnie które kryterium spełniono po 6 miesiącach terapii).

W wytycznych EULAR 2024 odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako: obniżenie wyniku aktywności choroby i brak nowych objawów choroby.

Odnośnie powyższego:

- prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska wskazuje:

Remisję choroby definiuje się jako BVAS = 0 (w skali od 0 do 63).

Wszystkie objawy w skali BVAS są istotne klinicznie i dlatego są umieszczone w tej skali i zmiany w każdej domenie powodujące wzrost w punktacji BVAS wskazują na zaostrzenie choroby.

Bardziej stabilny świadczący o trwałym uszkodzeniu narządów jest VDI (VASCULITIS DAMAGE INDEX).

- prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk wskazuje:

(..) nie jest to poprawne założenie. BVAS to skala oceniająca aktywność choroby w sposób ilościowy, ale nie jest to jedyny czynnik oceny skuteczności terapii. Pojawienie się nowych objawów może wskazywać na aktywność choroby, nawet jeśli ich waga w BVAS nie powoduje znaczącego wzrostu wyniku. W praktyce klinicznej nowy objaw, nawet jeśli nie zwiększa istotnie BVAS, może wymagać zmiany leczenia, jeśli sugeruje progresję choroby lub nieadekwatną kontrolę.

BVAS może pozostawać niższy mimo pojawienia się nowego objawu, ponieważ ocenia on aktywność choroby na podstawie sumy punktów dla różnych objawów. Możliwe jest, że nowe objawy mają mniejszą wagę niż ustępujące, co powoduje, że całkowita wartość BVAS nadal spada. Jednakże EULAR 2024 jasno określa, że odpowiedź na leczenie musi uwzględniać brak nowych objawów, a nie tylko spadek BVAS.

Podsumowując: Twierdzenie, że „definicja adekwatnej odpowiedzi nie zawiera kryterium braku nowych objawów” jest błędne, ponieważ wytyczne EULAR 2024 jasno wskazują, że oprócz obniżenia BVAS istotne jest również to, aby nie pojawiały się nowe objawy choroby. Sam BVAS może być niewystarczający do pełnej oceny odpowiedzi na leczenie, ponieważ niektóre objawy mogą mieć niewielki wpływ na jego wartość, ale nadal mogą wskazywać na aktywność choroby.

Dodatkowo przyjęta w programie definicja adekwatnej odpowiedzi na leczenie nie odnosi się do braku podwyższenia przyjmowanej dawki GKS i/lub podwyższenia dawki / zmiany przyjmowanej terapii immunosupresyjnej.

Jednym z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego jest wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią. Zgodnie z zapisami ChPL stosowanie produktu leczniczego Fasentra u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Natomiast w kwestii karmienia piersią należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Fasentra, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Tym samym zapisy ChPL Fasentra wskazują, iż ciąża i karmienie piersią nie stanowią bezwzględnego przeciwwskazania do zastosowania terapii za pomocą benralizumabu.

Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

Wraz ze Zleceniem Minister Zdrowia przekazał prośbę o odpowiedź na następujące pytanie: czy właściwym w opinii AOTMiT jest określenie aktywnej postaci EGPA w ramach programu jako wartość BVAS ≥ 2 ?

Eksperti kliniczni: Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Odpowiedzi ekspertów na dodatkowe pytanie MZ

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowa w dziedzinie alergologii	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii
Proszę o wskazanie, czy właściwym jest określenie aktywnej postaci EGPA w ramach programu jako wartość BVAS ≥ 2?	Tak, chociaż w przypadku EGPA tak na prawdę wystarczająca byłaby wartość BVAS ≥ 1 – to choroba o znacznie mniejszej aktywności niż GPA, a BVAS został zwalidowany do oceny ciężkich zapaleń naczyń, a nie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń, w której dominuje obraz kliniczny nacieków narządowych.	Ocena aktualnych zmian narządowych wskazujące na BVAS ≥ 2 absolutnie wskazuje na aktywny proces chorobowy.

W ChPL Fasenra wskazano jedynie, iż w badaniu MANDARA pierwszym punktem końcowym był odsetek pacjentów w remisji, definiowanej jako wynik 0 (brak aktywnego zapalenia naczyń) w skali BVAS w połączeniu z dawką prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/dobę, zarówno w tygodniu 36., jak i w tygodniu 48.

Wytyczne kliniczne

W wytycznych EULAR 2024 aktywna choroba zdefiniowana jako: obecność typowych objawów, symptomów lub innych cech (takich jak kłębuszkowe zapalenie nerek lub guzki płucne) aktywnego zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami anty-neutrofilowo-cytoplazmatycznymi (ANCA) (ang. anti-neutrophil-cytoplasmic-associated vasculitides, AAV). Zaznaczono także, że BVAS był używany w różnych wariantach w większości RCT w AAV i może być pomocny w praktyce klinicznej w dokumentowaniu odpowiedzi na leczenie w sposób systematyczny. Uszkodzenia wynikające z AAV lub jego leczenia należy odróżnić od aktywnej choroby, aby uniknąć niepotrzebnej eskalacji leczenia. Wskaźnik VDI jest sprawdzonym narzędziem do rejestrowania uszkodzeń w AAV i dostarcza definicji, które pomagają odróżnić uszkodzenia od aktywnej choroby.

Rekomendacje ACR 2021 wskazują, iż aktywna choroba to nowe, uporczywe lub pogarszające się objawy kliniczne i/lub symptomy przypisywane GPA, MPA lub EGPA i niezwiązane z wcześniejszym uszkodzeniem.

Natomiast w pracy Emmi 2023 podano informacje, iż BVAS ma istotne ograniczenia w ocenie astmy i chorób laryngologicznych: wynik BVAS równy zero nie wyklucza nieprawidłowych wyników badań czynności płuc, natomiast prawidłowa czynność płuc jest ważnym celem leczenia astmy i przyczynia się do określenia kontroli astmy.

Komentarz analityków Agencji

ChPL Fasenra oraz odnalezione wytyczne kliniczne nie definiują wprost aktywności choroby za pomocą określonej wartości skali BVAS. Ankietowani eksperci uznali wartość BVAS ≥ 2 jako odpowiednią do określenia aktywnej postaci EGPA. Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk wskazała dodatkowo, iż wystarczające byłoby uwzględnienie wartości BVAS ≥ 1 .

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanej technologii (Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp.-strzyk., 1 ml) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	[redacted]	[redacted]
Belgia	Tak	[redacted]	[redacted]
Bułgaria	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Chorwacja	Tak	[redacted]	[redacted]
Cypr	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Czechy	Tak	[redacted]	[redacted]
Dania	Tak	[redacted]	[redacted]
Estonia	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Finlandia	Tak	[redacted]	[redacted]
Francja	Tak	[redacted]	[redacted]
Grecja	Nie	[redacted]	[redacted]
Hiszpania	Tak	[redacted]	[redacted]
Holandia	Nie	[redacted]	[redacted]
Irlandia	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Islandia	Tak	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Litwa	Tak	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	Tak	[redacted]	[redacted]
Łotwa	Nie	[redacted]	[redacted]
Malta	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Niemcy	Tak	[redacted]	[redacted]
Norwegia	Tak	[redacted]	[redacted]
Portugalia	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Rumunia	Tak	[redacted]	[redacted]
Słowacja	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Słowenia	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	Tak	[redacted]	[redacted]
Szwecja	Tak	[redacted]	[redacted]
Węgry	Tak	[redacted]	[redacted]
Włochy	Tak	[redacted]	[redacted]

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 18.02.2025 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Fasenra

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanej technologii (Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz, 1 ml) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	[redacted]	[redacted]
Belgia	Tak	[redacted]	[redacted]
Bułgaria	Tak	[redacted]	[redacted]
Chorwacja	Tak	[redacted]	[redacted]
Cypr	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Czechy	Tak	[redacted]	[redacted]
Dania	Tak	[redacted]	[redacted]
Estonia	Tak	[redacted]	[redacted]
Finlandia	Tak	[redacted]	[redacted]
Francja	Tak	[redacted]	[redacted]
Grecja	Nie	[redacted]	[redacted]
Hiszpania	Tak	[redacted]	[redacted]
Holandia	Nie	[redacted]	[redacted]
Irlandia	Tak	[redacted]	[redacted]
Islandia	Tak	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Litwa	Tak	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	Tak	[redacted]	[redacted]
Łotwa	Tak	[redacted]	[redacted]
Malta	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Niemcy	Tak	[redacted]	[redacted]
Norwegia	Tak	[redacted]	[redacted]
Portugalia	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Rumunia	Tak	[redacted]	[redacted]
Słowacja	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Słowenia	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	Tak	[redacted]	[redacted]
Szwecja	Tak	[redacted]	[redacted]
Węgry	Tak	[redacted]	[redacted]
Włochy	Tak	[redacted]	[redacted]

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 18.02.2025 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Fasenra

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.01.2025 r., znak PLR.4500.3270.2024.11.DGO PLR.4500.3271.2024.11.DGO (data wpływu do AOTMiT 10.01.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Fasenra, (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp.-strzyk., 1 ml, GTIN: 05000456031516;
- Fasenra, (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz, 1 ml, GTIN: 05000456059213;

w ramach nowego modułu programu lekowego programu lekowego B.75. Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8).

Ponadto w Zleceniu wystosowano prośbę o wskazanie: „czy właściwym w opinii AOTMiT jest określenie aktywnej postaci EGPA w ramach programu jako wartość $BVAS \geq 2$ ”.

Problem zdrowotny

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA,) to martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym w różnych tkankach i narządach, często zajmujące drogi oddechowe oraz martwicze zapalenie głównie małych i średnich naczyń z astmą i eozynofilią. Często występują polipy nosa oraz ziarniniakowe lub nieziarniniakowe zapalenie poza naczyniami krwionośnymi, takie jak nieziarniniakowe eozynofilowe zapalenie płuc, mięśnia sercowego i przewodu pokarmowego. EGPA jest chorobą rzadką.

W Europie zapadalność ocenia się na 0,3-3,7/mln osób, a chorobowość na 10,7-14/mln mieszkańców. Wydaje się, że choroba jest zbyt rzadko rozpoznawana z powodu restrykcyjnych kryteriów patomorfologicznych. Szczególną uwagę powinno się zwrócić na chorych na astmę, wśród których EGPA występuje dużo częściej (34-67/mln) niż w pozostałej populacji. Choroba może ujawnić się w każdym wieku ale w analizowanych grupach średnia wynosi 48 lat. Nie stwierdza się dominacji płci.

Rokowanie zależy od obecności niekorzystnych czynników, do których zalicza się wiek >65 lat, zajęcie układu sercowo-naczyniowego, zajęcie nerek z niewydolnością nerek, zajęcie układu nerwowego i pokarmowego. Śmiertelność w ciągu 5 lat wśród chorych na EGPA bez w/w obciążeń wynosi 9%, z 1 czynnikiem – 20%, a z 2 i więcej – 40%. Generalnie 5 lat przeżywa 89% chorych na EGPA, przy czym dotyczy to 95% chorych z ANCA (+) i 88% chorych z ANCA (-). Pięcioletni czas do nawrotu wynosi dla całej grupy 65%, przy czym dotyczy to 58% chorych z ANCA(+) i 67% chorych z ANCA(-). Czynniki stwarzającymi większe ryzyko nawrotu są obecność ANCA i eozynofilia wstępna. Główną przyczyną śmierci w EGPA są najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa. Mimo leczenia, następstwa neurologiczne rzadko ustępują całkowicie.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator uwzględniono mepolizumab (MEP).

W opinii AOTMiT pacjenci chorujący na nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postać EGPA w większości leczeni są przy wykorzystaniu standardowej opieki zdefiniowanej jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina)¹⁶. Powyższe potwierdzają opinie ekspertów klinicznych uzyskane na potrzeby realizacji niniejszej AWA.

Agencja wskazuje, iż należało uwzględnić SoC oraz MEP jako komparatory. W analizach Wnioskodawcy nie dokonano porównania BEN z wszystkimi technologiami opcjonalnymi stosowanymi u pacjentów w populacji docelowej. Brak uwzględnienia jako komparatora SoC stanowi istotne ograniczenie analiz Wnioskodawcy.

¹⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/127/AWA/127_AWA_OT.423.1.48.2024_Nucala_16.10.2024_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 17.02.2025 r.]

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Fasenra (benralizumabu) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać EGPA.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT MANDARA (Wechsler 2024 - główna publikacja badania) – badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BEN + SoC w porównaniu z MEP + SoC, u pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postacią EGPA. Dodatkowo w analizie Wnioskodawcy uwzględniono 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej i 3 przeglądy systematyczne.

Skuteczność

Remisja EGPA

W badaniu MANDARA wykazano brak znamiennych różnic w skorygowanych odsetkach pacjentów z remisją EGPA (BVAS = 0 i dawki doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48.) między benralizumabem, a mepolizumabem: 59,2% vs 56,5% – różnica między grupami wyniosła -2,71 p.p. (95% CI: -12,54 p.p.; 17,96 p.p.), $p = 0,7278$. Dla definicji remisji zgodną z EULAR odnotowano analogiczne wyniki.

Nie odnotowano nominalnie różnic między badanymi grupami dla punktu końcowego: czasu trwania remisji EGPA zgodnie z definicją głównego punktu końcowego. OR (obliczony za pomocą modelu proporcjonalnych szans) dla oceny czasu trwania remisji, obliczony przez badaczy, wyniósł odpowiednio 1,36 (95% CI: 0,75; 2,48).

Przyjmowane GKS

W badaniu MANDARA nie odnotowano różnic w między BEN a MEP w ocenie odsetka chorych stosujących poszczególne dawki doustnych GKS w okresie między 48., a 52. tygodniem próby [OR = 1,42 (95% CI: 0,77; 2,62)].

Dla punktu końcowego „ $\geq 50\%$ redukcja dziennej dawki doustnych GKS”, nie odnotowano różnic między ocenianymi grupami. Natomiast odnotowano nominalne różnice w odsetku pacjentów, u których uzyskano 100% redukcja dziennej dawki doustnych GKS, na korzyść grupy stosującej BEN [15,69 (0,67; 30,71), $p = 0,0406$].

Nawroty EGPA

Częstość nawrotów (zdefiniowane jako aktywne zapalenie naczyń (BVAS > 0); lub aktywne objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe astmy z odpowiadającym pogorszeniem wyniku ACQ-6; lub aktywna choroba nosa i/lub zatok, z odpowiadającym pogorszeniem ≥ 1 z pytań w kwestionariuszu SSQ oraz uzasadnione zwiększenie całkowitej dawki dobowej doustnych GKS do >4 mg/dobę prednizolonu; lub zwiększona dawka lub dodanie terapii immunosupresyjnej bądź hospitalizacja związana z pogorszeniem EGPA). Nie odnotowano różnic między ocenianymi grupami [HR=0,98 (0,53; 1,82), $p = 0,9466$].

Zmniejszenie liczby eozynofilii we krwi

Wyjściowa liczba eozynofilii wynosiła 306,0 (SD: 225,0)/ μl w grupie BEN i 384,9 (SD: 563,6)/ μl w grupie MEP. Odnotowano nominalną różnicę w redukcję liczby eozynofilii między grupą stosującą BEN i MEP na korzyść BEN [MD = -39,40 (95% CI: -55,33; -23,47)/ μl , $p < 0,0001$].

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu MANDARA nie odnotowano nominalnych różnic dla poniższych punktów końcowych:

- Ocena ciężkich nawrotów EGPA (zdefiniowane jako każde zdarzenie EGPA zagrażające narządom lub życiu; lub wynik BVAS ≥ 6 (zajmujący ≥ 2 układy narządów dodatkowo do innych objawów ogólnych, 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 bądź nawrót objawów zatokowo-nosowych wymagający hospitalizacji);
- Korzyść kliniczna (przyjęto 2 kryteria dawki doustnych GKS – ≤ 4 mg/dzień lub $\leq 7,5$ mg/dzień), $\geq 50\%$ redukcja średniej dobowej dawki doustnych GKS w trakcie tygodni 48. do 52. lub okres bez nawrotu EGPA w trakcie etapu badania z podwójnym zaślepieniem);
- Wystąpienie odpowiedzi całkowitej (zdefiniowana jako wystąpienie wszystkich następujących kryteriów: remisja w dowolnym momencie (przyjęto 2 kryteria dawki doustnych GKS - ≤ 4 mg/dzień lub $\leq 7,5$ mg/dzień), $\geq 50\%$ redukcja średniej dobowej dawki doustnych GKS w trakcie tygodni 48. do 52. lub okres bez nawrotu EGPA w trakcie etapu badania z podwójnym zaślepieniem);

- Ocena stopnia nasilenia choroby przez pacjenta (PGIS, z ang. Patient Global Impression of Severity), odnotowano podobne zwiększenie odsetka pacjentów raportujących brak objawów lub jedynie objawy łagodne – o 16,6 p.p. w grupie BEN i o 17,5 p.p. w MEP;
- Zmiana bezwzględnej wartości FEV1¹⁷ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela;
- Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6 (ang. Asthma Control Questionnaire-6);
- Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36;
- Ocena wg kwestionariusza SNOT-22 (ang. Sino-Nasal Outcome Test 22);
- Ocena wg kwestionariusza SSQ (ang. Sinonasal Symptom Questionnaire);
- Ocena wskaźnika VDI (ang. Vasculitis Damage Index);
- Ocena absenteizmu i prezenteizmu WPAI-GH.

Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu – porównanie z historycznymi grupami placebo i mepolizumabu z badania RCT MIRRA

Zgodnie z protokołem badania MANDARA przeprowadzono porównanie odsetka pacjentów z remisją z historycznymi grupami placebo i MEP, pochodzących z wcześniejszego badania RCT porównującego mepolizumab i PLC (MIRRA, Wechsler 2017). W porównaniu do historycznej grupy placebo benralizumab istotnie zwiększał prawdopodobieństwo remisji EGPA: RB = 19,9 (95% CI: 5,0; 79,1); p = 0,00002; NNT = 2 (95% CI: 2; 3). Odnotowano także jednocześnie znamienne wyższą skuteczność mepolizumabu w badaniu MANDARA w odniesieniu do historycznego mepolizumabu w badaniu MIRRA, co może świadczyć o heterogeniczności obu badań.

Bezpieczeństwo

W badaniu MANDARA nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. W badaniu nie odnotowano wystąpienia zgonu żadnego pacjenta. Nie stwierdzono także istotnych różnic między interwencjami w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem.

Dla większości punktów końcowych nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami w częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ogółem, z wyjątkiem występowania: nudności, wirusowego zapalenia górnych dróg oddechowych oraz astenii.

Ograniczenia

Tylko dla głównego punktu końcowego w próbie MANDARA przedstawiono wynik miary efektu, na podstawie którego można było wnioskować o istotności statystycznej – w przypadku drugorzędowych punktów końcowych zaznaczono, że prezentowane dla nich w publikacji przedziały ufności nie zostały dopasowane pod względem wielokrotnego testowania, nie powinny więc służyć do wnioskowania o znamienności obserwowanego efektu między stosowanymi interwencjami

W ramach AKL Wnioskodawcy uwzględniono definicję populacji docelowej niezgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku. W analizach przyjęto wartość graniczną wskaźnika BVAS na poziomie „(BVAS > 0)”, natomiast w uzgodnionym programie lekowym wartość graniczną zdefiniowano na poziomie „(BVAS ≥ 2)”. W konsekwencji nie odniesiono się do różnic między populacją docelową, a populacją włączoną do badania MANDARA.

Konsekwencją błędnie przyjętego komparatora (brak uwzględnienia SoC, szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”), nie przedłożono analizy zgodnej z PICO w pełni odpowiadającej aktualnej sytuacji finansowania leków u pacjentów cierpiących na EGPA w Polsce.

Odnosnie porównania odsetka pacjentów z remisją z historycznymi grupami placebo i MEP, pochodzących z wcześniejszego badania RCT porównującego MEP i PLC (MIRRA, Wechsler 2017), Należy mieć na uwadze, iż powyższego porównania nie oparto o przegląd systematyczny. Dotyczyło ono jednego punktu końcowego z zakresu skuteczności oraz nie oceniono punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedstawionej analizy była ocena opłacalności stosowania leku Fasentra (benralizumab) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać EGPA.

¹⁷ Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (z ang. Forced Expiratory Volume in 1 second).

W ramach przeprowadzonej CMA Wnioskodawca porównał stosowanie leku Fasenra w połączeniu z SoC ze stosowaniem mepolizumabu w połączeniu z SoC w rocznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami CMA Wnioskodawcy roczny koszt stosowania leku Fasenra z perspektywy NFZ wynosi przy uwzględnieniu RSS [redacted] ([redacted] bez uwzględnienia RSS). W przypadku mepolizumabu roczny koszt stosowania oszacowany został na 125,0 tys. PLN. Z uwzględnieniem RSS różnica rocznych kosztów stosowania porównywanych technologii wynosi [redacted] (bez uwzględnienia RSS różnica ta wynosi 16,7 tys. PLN na korzyść mepolizumabu). Koszt leków biologicznych wynosi w ramieniu Fasenra [redacted] z RSS ([redacted] bez RSS), zaś w ramieniu mepolizumabu – 111,3 tys. PLN. Wyniki pozostałych kategorii kosztów nie różnią się pomiędzy ramionami leczenia.

Według oszacowań Wnioskodawcy cena progowa leku Fasenra wynosi [redacted]. W związku z nieprzedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku Fasenra nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca przedstawił wymaganą kalkulację ceny zbytu netto, wybierając jako technologię opcjonalną mepolizumab – wyniki są tożsame z ceną progową.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej jest nieuwzględnienie jako komparatora SoC jako terapii z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. Tym samym przedłożona analiza ekonomiczna nie dostarcza pełnej informacji na temat efektywności kosztowej benralizumabu, jako leczenia przewlekłego w omawianej populacji pacjentów z EGPA w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Fasenra (benralizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na aktywną nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postać eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego – NFZ). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2026 r. do 31 grudnia 2027 r. W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt leczniczy Fasenra będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL).

Liczebność populacji docelowej w AWB Wnioskodawcy została określona na poziomie 391 pacjentów w I roku oraz 403 pacjentów w II roku. Zgodnie z oszacowaniami [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy będzie stosowała wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane [redacted] w wysokości [redacted] PLN w I roku oraz [redacted] PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 490 742 PLN w I roku oraz 1 216 035 PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Fasenra (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą [redacted] PLN w I roku oraz [redacted] PLN w II roku odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet nie odpowiada w pełni obecnej sytuacji refundacyjnej produktów leczniczych stosowanych w EGPA w Polsce. W analizie przyjęto, iż BEN będzie przejmował wyłącznie udziały MEP, przy jednoczesnym braku przejmowania udziałów leczenia standardowego. Należy wskazać, iż obecnie MEP nie stanowi jedynej technologii opcjonalnej dla wnioskowanej interwencji (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” niniejszej AWA).

Ponadto Wnioskodawca nieprawidłowo zdefiniował populację docelową. Zastosowano zapisy projektu programu lekowego Wnioskodawcy, gdzie wartość graniczną wskaźnika BVAS przyjęto na poziomie „BVAS > 0”, zamiast prawidłowego uwzględnienia zapisów uzgodnionego programu lekowego, gdzie wartość graniczną BVAS przyjęto na poziomie „BVAS ≥ 2”.

W przedłożonej przez Wnioskodawcę AWB uwzględniono wyniki przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej CMA, [redacted]. Biorąc pod uwagę powyższe, a także błędne założenia dotyczące przejmowania udziałów, należy wskazać, iż przyjęte wartości

liczebności populacji docelowej i jej definicja nie mają istotnego wpływu na oszacowane w ramach AWB wartości inkrementalne.

Podsumowując model AWB Wnioskodawcy nie przedstawia w pełni konsekwencji finansowych ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej stosowania BEN w populacji pacjentów cierpiących na EGPA w Polsce.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk zgłosiła szereg uwag do treści uzgodnionego programu lekowego, w tym do składu Zespołu Koordynacyjnego, kryteriów kwalifikacji, oceny skuteczności leczenia, dawkowania oraz monitorowania leczenia.

Uwagi analityków Agencji

W wytycznych EULAR 2024 odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako: obniżenie wyniku aktywności choroby i brak nowych objawów choroby. W świetle powyższego można rozważyć dodanie do definicji adekwatnej odpowiedzi zapisu braku nowych objawów choroby.

Sugeruje się rozważenie dodania zapisów wykluczających pacjentów uprzednio stosujących inhibitory IL-5. W badaniu MANDARA jednym z kryteriów wykluczenia było wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, w tym mepolizumabu. Brak jest danych wysokiej wiarygodności dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania benralizumabu po nieskuteczności mepolizumabu, nie określono również efektywności kosztowej takiego leczenia i nie zbadano jego finansowania na budżet płatnika.

Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

ChPL Fasentra oraz odnalezione wytyczne kliniczne nie definiują wprost aktywności choroby za pomocą określonej wartości skali BVAS. Ankietowani eksperci uznali wartość BVAS ≥ 2 jako odpowiednią do określenia aktywnej postaci EGPA. Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk wskazała dodatkowo, iż wystarczające byłoby uwzględnienie wartości BVAS ≥ 1 .

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dot. leczenia pacjentów cierpiących na EGPA za pomocą produktu leczniczego Fasentra.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwagi do całości analiz		
<p>W ramach przedłożonych analiz HTA, w tym w szczególności w ramach kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu, w zakresie charakterystyki populacji, w której były prowadzone badania, uwzględniono definicję populacji docelowej niezgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku. W analizach przyjęto wartość graniczną wskaźnika BVAS na poziomie „(BVAS > 0)”, natomiast w uzgodnionym programie lekowym wartość graniczną zdefiniowano na poziomie „(BVAS ≥ 2).</p>	NIE	<p>Wnioskodawca formalnie nie dostosował definicji populacji docelowej do zapisów uzgodnionego programu lekowego.</p>
<p>Przyjęty przez Wnioskodawcę komparator nie jest refundowaną technologią opcjonalną. Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Mepolizumab nie stanowi obecnie technologii medycznej refundowanej w populacji docelowej.</p> <p>W opinii AOTMiT pacjenci chorujący na nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń leczeni są przy wykorzystaniu standardowej opieki zdefiniowanej jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina).</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, przedłożone analizy nie spełniają minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją w całości.</p>	NIE	<p>W ramach analiz Wnioskodawcy nie uwzględniono jako komparator standardowej opieki. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.</p>

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Griscti Soler 2022** Griscti Soler D, Bennici A, Brunetto S, Gangemi S, Ricciardi L. Benralizumab in the management of rare primary eosinophilic lung diseases. *Allergy Asthma Proc.* 2022 Nov 1;43(6):494-500. doi: 10.2500/aap.2022.43.220056. PMID: 36335418.
- Koga 2022** Koga Y, Aoki-Saito H, Kamide Y, Sato M, Tsurumaki H, Yatomi M, Ishizuka T, Hisada T. Perspectives on the Efficacy of Benralizumab for Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Front Pharmacol.* 2022 Mar 10;13:865318. doi: 10.3389/fphar.2022.865318. PMID: 35359852; PMCID: PMC8960447. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8960447/pdf/fphar-13-865318.pdf> [dostęp: 17.02.2025 r.]
- Kouvarianos 2023** Kouvarianos I, Angelopoulos A, Daoussis D. The role of anti-eosinophilic therapies in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2023 Jul;43(7):1245-1252. doi: 10.1007/s00296-023-05326-1. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37085573; PMCID: PMC10185576. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37085573/> [dostęp: 17.02.2025 r.]
- Specks 2024** Specks U, Wechsler ME, Jackson DJ et al. Safety of Benralizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis During the Open-label Extension Period of the Phase 3 MANDARA Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2024;209:A5358.
- Wechsler 2017** Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017 May 18;376(20):1921-1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079. PMID: 28514601; PMCID: PMC5548295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28514601/> [dostęp: 18.02.2025 r.]
- 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. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38393328. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2311155> [dostęp: 17.02.2025 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACR 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34235884/> [dostęp: 13.02.2025 r.]
- Emmi 2023** Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al., Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nature Reviews Rheumatology*, Volume 19, June 2023, 378–393 379. <https://www.nature.com/articles/s41584-023-00958-w> [dostęp: 13.02.2025 r.]
- EULAR 2024** 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;83:30-47. <https://europepmc.org/article/med/36927642> [dostęp: 13.02.2025 r.] [https://ard.eular.org/article/S0003-4967\(24\)00387-X/pdf](https://ard.eular.org/article/S0003-4967(24)00387-X/pdf) [dostęp: 13.02.2025 r.]

Pozostałe publikacje

- 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-Śliżień 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. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31958704. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958704/> [dostęp: 18.02.2025 r.]
- ChPL Fasenna** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasenna. Data ostatniej aktualizacji: 14.02.2025 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/fasenna-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.02.2025 r.] https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/fasenna-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.02.2025 r.]
- 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37215720/> [dostęp: 18.02.2025 r.]
- 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36658715/> [dostęp: 18.02.2025 r.]
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2023-2060. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2023-2060,11,1.html> [dostęp: 18.02.2025 r.]

- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
- Sada 2023** Sada KE, Suzuki T, Joksaite 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 MEPLIZUMAB AVAILABILITY IN JAPAN. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82(Suppl 1):2050-1. https://ard.bmj.com/content/82/Suppl_1/2050.2 [dostęp: 18.02.2025 r.]
- 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. doi: 10.1007/s10067-019-04538-w. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31016580. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016580/> [dostęp: 18.02.2025 r.]

13. Załączniki

1. Fasenra (benralizumab) w leczeniu w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.0 Kraków – ostatnia aktualizacja dnia 31 lipca 2024;
2. Fasenra (benralizumab) w leczeniu w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) Analiza efektywności klinicznej, decyzyjnego Wersja 1.0 Kraków – ostatnia aktualizacja dnia 31 lipca 2024;
3. Fasenra (benralizumab) w leczeniu w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) Analiza ekonomiczna decyzyjnego Wersja 1.1 Kraków – ostatnia aktualizacja dnia 11 lutego 2025;
4. Fasenra (benralizumab) w leczeniu w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Analiza wpływu na budżet, decyzyjnego Wersja 1.1 Kraków – ostatnia aktualizacja dnia 11 lutego 2025,
5. Fasenra (benralizumab) w leczeniu w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Odpowiedź na pismo OT.423.1.2.2025.14.MR z dnia 07.02.2025 r.