



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 29/2025 z dnia 3 marca 2025 roku  
w sprawie oceny 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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

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

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

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. 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(-) 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.

W leczeniu 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 ( $\geq 1$  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).

Wnioskowany o refundację 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 $\alpha$ ). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofilów i bazofilów. Brak fukozy w domenie Fc benralizumabu skutkuje wysokim powinowactwem do receptorów Fc $\gamma$ RIII 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.

#### Dowody naukowe

Przedłożone badanie MANDARA dowodzi, iż benralizumab jest nie gorszy niż mepolizumab w populacji dorosłych pacjentów z EGPA.

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 Fasentra 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.

#### Problem ekonomiczny

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.

*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”.*

*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.*

#### Główne argumenty decyzji

- *Brak zaleceń w wytycznych klinicznych postępowania u chorych z EGPA dotyczących stosowania benralizumabu;*
- *Brak aktualnych pozytywnych rekomendacji w krajach UE;*
- *Brak badań randomizowanych porównujących benralizumab do standards of care;*
- *Brak jest danych wysokiej wiarygodności dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania benralizumabu po nieskuteczności mepolizumabu;*
- *Niespójne i niekompletne założenia dotyczące realnej oceny skutków finansowych refundacji terapii przedstawione przez Wnioskodawcę.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.2.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Fasentra (benralizumab) w ramach programu lekowego »Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)«”; data ukończenia: 20 lutego 2025 r.