

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	„Bioloogiline ravi benralizumabiga EGPA (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga) korral, 4-nädalane ravikuur“
Taotluse number	1680
Kuupäev	aprill 2025

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

AstraZeneca Eesti OÜ koos Eesti Reumatoloogia Seltsi ja Eesti Kopsuarstide Seltsiga taotleavad uue ravimiteenuse „Bioloogiline ravi benralizumabiga EGPA (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga, RHK-10 kood M30.1) korral, 4-nädalane ravikuur“ lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu. EGPA (varem Churg-Strauss'i sündroom) on harvaesinev krooniline haigus, mis on põhjustatud põletikust veresoonte seintes (vaskuliit). Põletik veresoontes võib piirata verevoolu ning kahjustada peaaegu kõiki elutähtsaid organeid ja kudesid. EGPA on üks haruldasemaid vaskuliidi vorme ja mõjutab peamiselt väikeseid veresooni.¹ EGPA haigestumuse ülemaailmne ja Euroopa koondhinnang oli vastavalt 1,22 (0,93-1,60) ja 1,07 (0,94-1,35) juhtu miljoni patsiendiaasta kohta (95% usaldusvahemik)⁵ ning ülemaailmne ja Euroopa koondhinnang EGPA levimuse kohta oli vastavalt 15,27 (11,89-19,61) ja 12,13 (6,98-21,06) juhtu miljoni isiku kohta (95% usaldusvahemik). Haiguse alguse mediaanvanus on 49–59 aastat. EGPA-puhuste ägenemiste tervishoiuresursside kasutus on kõrge: ühe EGPA-ga patsiendi hospitaliseerimise või erakorralise meditsiini osakonna visiidi tõenäosus ühe aasta jooksul oli 17–42% maailmas ja 25–42% Euroopas.² Klassikaline haiguskulg järgib 3 etappi: prodromaalne allergiline faas, eosinofiilne faas ja vaskuliidiga kulgev faas. Prodromaalses faasis on peamisteks tunnusteks täiskasvanueas tekkiv raske kuluga eosinofiilne astma, allergiline riniit, korduvad sinusiidid ja siinuste polüpoos. Eosinofiilsele faasile on iseloomulik perifeerse vere markantne eosinofiilia, kliinilised sümptomid on tingitud organite eosinofiilsetest infiltraatidest, mis tavaliselt mõjutavad kopse, seedetrakti ja südant. Vaskuliitilise faasi puhul võib esineda ANCA (neutrofiilide tsütoplasma vastased antikehad) positiivsus, tekivad eosinofiilne vaskuliit ja ekstravaskulaarsed eosinofiilsed granuloomid, mis kahjustavad närvisüsteemi, nahka ja neere, raskeima kopsukahjustusena võib esineda difuusne alveolaarne hemorraagia.³ EGPA kulgeb tavaliselt ägenemise ja remissiooni faaside vaheldumisega ning sellest lähtuvalt jagatakse ravi kaheks: remissiooni induktsioon ja remissiooni säilitamine. Remissiooni määratletakse aktiivsest haigusest tingitud kliiniliste nähtude või sümptomite puudumise ning glükokortikoidi maksimaalse annusega 7,5 mg päevas. Kõigi raskete ja osade mitte-eluohtlike kahjustuste puhul vajavad patsiendid haiglaravi, sh võib olla vajalik ka intensiivravi (raske kopsu-, neeru-, südamehaaratuse korral).⁴ Ligikaudu 35% patsientidest taasägeneb haigus vähem kui 5 aasta jooksul pärast esmast remissiooni.² Mõned patsiendid kannatavad refraktaarse EGPA all, mille puhul haigus ei jõua remissioonile vaatamata ravijuhistes soovitatud maksimaalsele ravile. Seega on EGPA-ga patsientidel nii haigusega seotud tüsistuste kui ka raviga seotud toksilisuse tõttu suur haiguskoormus ja halb prognoos.⁴

1.2. Taotletav teenus

Benralizumab on eosinofiilivastane, inimesele omaseks muudetud afukosüülitud monoklonaalne antikeha (IgG1, kapa). See seondub spetsiifiliselt inimese interleukiin-5 retseptori alfa-alaühikule (IL-5R α).⁵

Benralizumab (FASENRA) on näidustatud täiendavaks raviks täiskasvanud patsientidele retsidiveeruva või ravirefraktaarse polüangiidiga kulgeva eosinofiilse granulomatoosi korral. Ravimit kasutatakse 30mg annuses subkutaanse süstina iga 4 nädala järel.⁵ Ning näidustus registreeriti Euroopas 2024. aastal. Taotleja ja meditsiinilise eksperdi hinnangul on see põhjuseks, miks ei ole ravimit lisatud hetkel kehtivatesse rahvusvahelistesse EGPA ravisoovitustesse. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on aga ravisoovitused ülekantavad, kuna mepolizumabil ja benralizumabil on sarnane toimemehhanism ja neid on omavahel *head-to-head* uuringus võrreldud (tõestatud mittehalvemust).

- 2023 aasta EULARi ravijuhendi kohaselt soovitatakse mepolizumabi/benralizumabi* kasutada remissiooni induktsiooniks mitte-eluohtliku ja organeid mitte ohustava EGPA puhul, eriti kui tegemist on esmasele glükokortikosteroidravile refraktaarse haigusega või ägenemisega, ning remissiooni säilitusraviks nii eluohtliku kui ka mitte-eluohtliku EGPA puhul.⁶
- 2021 ACR/VF soovitustes on aktiivse mitte-eluohtliku EGPA puhul mepolizumab/benralizumab* koos glükokortikoidiga ravivalikutes esikohal.⁷

Benralizumabi kliinilist efektiivsust on uuritud MANDARA uuringus. MANDARA uuring (NCT04157348) oli 52-nädalase ravikestusega 3. faasi randomiseeritud topeltpime aktiivkontrolliga mittehalvemuse kliiniline uuring, kuhu kaasati 140 EGPA-ga täiskasvanud patsienti, kellel oli anamneesis retsidiveeruv või refraktaarne haigus ning kes said püsiravi suukaudsete kortikosteroididega (SKS; $\geq 7,5... \leq 50$ mg ööpäevas prednisolooni/prednisooni) koos stabiilse immunosupressantraviga (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. Kaasatud patsientide SKS-i ööpäevase algannuse mediaan oli 10 mg ja 36% (n=50) neist said immunosupressantravi. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne organeid kahjustav või eluohtlik EGPA. Patsiendid said kas 30 mg benralizumabi või 300 mg mepolizumabi manustatuna subkutaanselt iga 4 nädala järel lisaks prednisoloonile/prednisoonile koos immunosupressiivse raviga või ilma selleta.⁸

Esmane tulemusnäitaja demonstreeris benralizumabi mittehalvemust võrreldes mepolizumabiga. Patsientide osakaal, kes olid remissioonis nii 36. kui ka 48. ravinädalal, oli benralizumabi puhul 58% ja mepolizumabi puhul 57% [ravivastuse saavutanute määra erinevus 1,21%; 95% CI: (-14,12; 16,53; p=0,88)]. Patsientide osakaal, kes saavutasid remissiooni esimese 24 ravinädala jooksul ja püsisid remissioonis kuni 52. nädalani, oli benralizumabi puhul 42% ja mepolizumabi puhul 37% (ravivastuse saavutanute määra erinevus 5,54%; 95% CI: -9,30; 20,37; p=0,46).⁸

Teised tulemusnäitajad hõlmasid remissiooni kestust, aega esimese retsidiivini ehk ägenemiseni (s.h. vaskuliit, astma või sinonasaalne haigus), keskmise ööpäevase SKS annuse vähenemist 48. kuni 52. nädalal, eosinofiilide arvu langust ning ravimi ohutusprofili. Mõlemas grupis 30% patsientidest retsidiveerus ja esimese ägenemiseni kulunud aja HR=0,98 (95% CI: 0,53; 1,82; p=0,95). Ägenemise tüübid olid benralizumabi või mepolizumabi saanud patsientidel ühesugused. SKS kasutamise vähendamine: SKS-i annuse 100% vähenemist täheldati 41%-l benralizumabi

saanud patsientidest võrreldes 26%-ga mepolizumabi saanud patsientide seas (erinevus 15,69%; 95% CI: 0,67; 30,71; $p=0,04$). Vere eosinofiilide arvu olulist vähenemist täheldati mõlemas grupis üks nädal peale ravi alustamist benralizumabi või mepolizumabiga. Vere eosinofiilide algtase oli benralizumabi grupis 306.0 ± 225.0 rakku/mcl ja mepolizumabi grupis 384.9 ± 563.6 rakku/mcl, mis peale esimest ravinädalat oli vähenenud 46.7 ± 39.8 rakku/mcl ja 119.8 ± 136.4 rakku/mcl tasemeni, vastavalt. 52. nädalaks oli vere eosinofiilide arv langenud 32.4 ± 40.8 rakku/mcl tasemeni benralizumabi ja 71.8 ± 54.4 rakku/mcl tasemeni mepolizumabi grupis.⁸

Benralizumabi ohutusprofiil on astma ja EGPA korral sarnane. Enim teatatud kõrvaltoimed astma ravi korral on peavalu (8%) ja farüingiit (3%). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime EGPA korral on peavalu (17%) ja aralgia (17%).⁶ Benralizumabi kasutamisel on teatatud erineva raskusastmega anafülaktilise reaktsiooni juhtumitest.⁵

Benralizumabi ravi eesmärk on saavutada haiguse remissioon, vähendada SKS kasutamist ja ägenemiste riski. Ravimit taotletakse ravirefraktaarsetele patsientidele, kellel standardraviga ei suudeta haiguse ägenemist ära hoida.

Hetkel on Tervisekassa Tervishoiuteenuste loetelus benralizumab kättesaadav astma patsientidele teenuskoodi 224R „Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga või tüümuse stromaalse lümfoepoetiini vastane ravi astma korral, neljanädalane ravikuur” raames. Teenuse hind on aga hinnastatud mepolizumabi 100mg hinna järgi.

1.3. Alternatiiv

Põletikuvastase ja immunomoduleeriva efekti aspektist antieosinofiilse toimega benralizumabile alternatiivi ei ole. Kasutatakse vanemaid madalamolekulaarseid immunosupressante ja haigust modifitseerivaid ravimeid, bioloogilistest ravimitest rituksimaabi üksikuna või kombinatsioonis (omavahel ja sageli koos SKS-ga).

Kasutusolukorrad jagunevad:

- 1) remissiooni induktsiooniks raske või mitteraske aktiivse EGPA korral – tsüklofosfamiid, SKS;
- 2) remissiooni säilitamiseks - metotreksaat, asatiopriin, mükofenolaatmofetiil;
- 3) retsidiivide raviks (remissioonide reinduktsiooniks) - tsüklofosfamiid, SKS, rituksimab.

Varasemalt on Tervisekassal olnud EGPA ja HES (hüpereosinofiilne sündroom) patsientide osas arutelu reumatoloogidega seoses puuduva raviga Eestis. Reumatoloogide hinnangul ei ole rituksimab efektiivne remissiooni säilitamiseks ning seda kasutatakse pigem retsidiivide raviks. Retsidiivide tekkimine võib viia patsiendid eluohtlikku olukorda, mis omakorda võib lõppeda patsiendi hospitaliseerimisega.

Samal näidustusel on taotletud ka ravimit mepolizumab (300mg, astma teenuses 100mg), mida on varasemalt kasutatud ka EGPA patsientidel, kuid 100mg annuses ehk astma raviks teenusega 224R. Enamikul, 74%–100% EGPA-ga patsientidest on diagnoosimise ajal astma.⁹

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

AstraZeneca pakub FASENRA (benralizumab) 30mg N1 pakendi hulгимүүgi ostuhinnaks ■€, mille puhul ühe pakendi kulu Tervisekassale oleks ■€. Benralizumabi soovitatav annus on 30 mg subkutaanse süstena iga 4 nädala järel ning see on mõeldud pikaajaliseks raviks. **Ravimikulu ühe patsiendi kohta aastas võiks olla maksimaalselt (12 süsti) ■€.**

Taotluses on välja toodud, et esimesed kolm korda käib patsient arsti visiidil ravimit manustamas ning edaspidi suudab ta seda teha iseseisvalt kodus. Sellisel juhul lisanduks iga patsiendi kuludesse eriarsti visiit teenuskood 3004 – 24,04€ (TTL 2025) ehk kokku 72,12€.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on esitanud Tervisekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles hinnatakse benralizumabi kulutõhusust võrreldes standardraviga (SOC). Mudel põhineb kliiniliste uuringute andmetel, kirjanduses kirjeldatud haiguse kulul ja ekspertide arvamusel, sest EGPA on haruldane haigus ja varasemaid mudeleid ei olnud taotlejal aluseks võtta. Analüüsi aluseks on Markovi raamistikul põhinev mudel, milles patsiendid liiguvad erinevate tervisestaadiumite vahel vastavalt üleminekutõenäosustele, mis peegeldavad haiguse ägenemist, remissiooni ja ägenemisvaba faasi. Eraldi on välja toodud uuringu rühmas grupid ravivastusega ja ravivastuseta. Mudeli populatsioon ja patsientide algandmed on üle kantud uuringust MANDARA (keskmine vanus 51,96 aastat). Mudeli interventsioonraviks on benralizumab kombinatsioonis SOC ning võrdlusravimiks SOC monoravi, mis hõlmab suukaudseid kortikosteroide (OCS). Mudelis on täiendavalt eeldatud, et kaasuva astma diagnoosiga patsiendid saavad bioloogilist ravi anti-interleukiin-5-ga (teenusega 242R – hind - mepolizumab 100mg). Mudeli ajahorisont on 60 aastat (eluaegne) ning kulud ja tulemused diskonteeritakse 3,5% määraga. Ühe tsükli pikkuseks on üks kuu (4 nädalat, 28 päeva) ning rakendatakse pooltsükli korrektsiooni. Taotleja on kasutanud kaudset ravivõrdlust (ITC) vastavate ravide omavahelise efektiivsuse hindamiseks, sest benralizumabil puudub otseselt standardraviga võrdlev kliiniline uuring. Selleks kasutati MANDARA uuringu individuaalseid patsienditasandi andmeid ning MIRRA¹⁰ uuringu avaldatud koondandmeid SOC kohta (uuringu populatsioonid kohandati).

Tervisekassa hinnangul on mudel haigust iseloomustav, sest igast seisundist saab mingil tõenäosusel liikuda surma staadiumisse. Lisaks saavad patsiendid liikuda remissiooni, relapsi ja relapsi-vabas staadiumis. Kui benralizumabi rühmas tulenesid üleminekutõenäosused kliinilisest uuringust, siis SOC rühmas on see puhtalt arvutuslik, kuid põhines MIRRA uuringu SOC rühma andmetel. Tervisekassa hinnangul muudab arvutuslik oletus mudelit ebakindlamaks, sest stsenaariumianalüüsis selgub, et remissioonis olemise aeg mõjutab ICERi väärtust kõige enam. Remissioonis olemise aeg sõltub otseselt üleminekutõenäosustest.

Lisaks on mudelis käsitletud OCS mõju haiguse loomulikule kulule (kolm kroonilist kaasuvat haigust – 2. tüüpi diabeet, südame-veresoonkonnahaigus ja osteoporoos ja ägedad sündmused nt neerupealiste puudulikkus), kaasuvaid kõrvaltoimeid. Suremust kajastati mudelis patsientide kõigist põhjustest tuleneva surmariskina.

Kulutõhususanalüüsis kasutamiseks määratleti benralizumabi ja tavaravi (SOC) võrdlev efektiivsus järgmiste tulemusnäitajate alusel:

- Aastane ägenemiste määr
- Patsientide osakaal peamises remissioonis nii 36. kui ka 48. nädalal.

MAIC-i tulemused esitab järgmine tabel. **Aastase ägenemiste määra** tulemusnäitaja puhul kasutati võrdleva efektiivsuse hindamiseks suhtelist riski (**RR**). **Patsientide osakaalu puhul, kes olid remissioonis nii 36. kui ka 48. nädalal**, kasutati šansside suhet (**OR**).

Tabel 3. ITC sisendid

	Keskmine (95% CI)	SE (log)
Ägenemise määra RR	0,29 (0,12–0,68)	0,443
Remissiooni tõenäosuse OR	35,54 (4,28–295,06)	1,080

CI, usaldusvahemik; MAIC, ankurdusmeetodiga kohandatud kaudne võrdlus; OR, šansside suhe; RR, suhteline risk; SE, standardviga

Tabelist lähtuvalt võib öelda, et ägenemise määra suhteline risk on usaldusväärne. Remissiooni jõudmise tõenäosus on 35,54 korda suurem benralizumabi rühmas kui SOC rühmas. See näitab väga suurt efekti, mida tegelikult MIRRA¹⁰ uuringus mepolizumab vs SOC ei saavutatud, lisaks tekitab ebausaldusväärset suur usaldusvahemik. MIRRA uuringust lähtub, et mepolizumabi rühmast saavutasid remissiooni 36-48 nädalal 31,46% patsientidest ja SOC rühmast 2,94% patsientidest. Sellest tulenevalt oleks remissiooni tõenäosuse OR 15,1. Tervisekassa hinnangul on 35,54 liiga optimistlik tulemus. Tervisekassa hinnangul on ka 2 üleminekutõenäosust (SOC remissioon-remissioon ja relapsivaba-remissioon) ebausaldusväärset.

Analüüsis leiti, et benralizumabi ravi oli seotud **0,774 täiendava eluaastaga (LY) ja 1,432 täiendava kvaliteedile kohandatud eluaastaga (QALY)** võrreldes SOC raviga. Täiendkulu benralizumabi raviga oli ■ eurot, andes **ICER tulemuseks 17 943€ QALY kohta**.

Tervisekassa tegi mudelis järgmised muudatused:

- Ajahorisont 60 aastat → 30 aastat. Keskmine patsientide vanus Euroopas on 80-85 aasta vahel ja keskmine EGPA patsiendi vanus on 51,96 aastat (MANDARA), seega ei ole tõenäoline, et patsiendid võiksid elada veel 60 aastat.
- Remissiooni tõenäosuse OR 35,54 → 15,1. Tervisekassa hinnangul on 35,54 liiga optimistlik tulemus.

Tervisekassa poolt korrigeeritud analüüsist lähtub, et benralizumabi raviga saavutati **1,092 täiendavat kvaliteetset eluaastat (QALY) ning 0,460 täiendavat eluaastat (LY)**. Täiendkulu benralizumabiga oli ■€, andes **ICER tulemuseks 20 883€ QALY kohta**.

Tervisekassale jääb arusaamatuks, miks SOC kulud on standardravi rühmas nii kõrged ja miks remissiooni-remissiooni (ehk remissioonis püsimise) tõenäosuse vähendamise korral (näiteks väärtuseni 20%) vähenevad SOC kulud mitmekordselt. Remissioonis olemine peaks olema odavam staadium haiguse kulus.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Tervisekassa 2023 aasta andmetel said EGPA ravi 27 patsienti. Ekspertide hinnangul prognoositakse 1. aastaks kuni 6 ravi alustavat patsienti. Patsientide arv järgnevatel aastatel võib suureneda 1-2 patsiendi võrra arvestades, et mitte igal aastal ei lisandu uusi patsiente ning osad patsiendid ka lõpetavad ravi. Tervisekassa hinnangul on prognoos adekvaatne ning usutav.

Taotleja on välja toonud, et esimesel aastal kasutavad patsiendid keskmiselt ravimit umbes 6-7 korda ning edaspidi maksimaalselt 13 korda. Tervisekassa hinnangul on oletus korrektne, sest esimesel aastal ei lisandu patsiendid ravile samaaegselt ega aasta alguses.

Aasta	Isikute arv	Ravijuhtude arv 1 isiku kohta	Teenuse osutamise kordade aastas kokku arv	Ravimi kulu aastas kokku
1. aasta	6	6-7	16-21	€
2. aasta	6 + 1 uus	Max 13	91	€
3. aasta	7 + 1 uus	Max 13	104	€
4. aasta	8 + 1 uus	Max 13	117	€
KULU KOKKU NELJA AASTA PEALE				€

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused
Ei kohaldu.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud
Teenuse väär – ja liigkasutamine ei ole tõenäolised, kui teenuse kasutamine piiratakse rakendustingimustega.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks
Benralizumabi tohib EGPA raviks ordineerida pulmonoloogidest või reumatoloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel. Benralizumabi manustatakse subkutaanselt iga 4 nädala järel. Tervisekassa hinnangul tuleb lisada ka ravi alustamise tingimus, selleks, et ravimit saaksid kasutada ainult ravirefraktaarsed patsiendid ning ravivastuse puudumisel ravi katkestatakse.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	
Teenuse nimetus	„Bioloogiline ravi benralizumabiga EGPA (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga) korral, 4-nädalane ravikuur“	
Ettepaneku esitaja	AstraZeneca Eesti OÜ Eesti Reumatoloogia Selts ja Eesti Kopsuarstide Selts	
Teenuse alternatiivid	Otsene alternatiiv puudub Standardravi: suukaudsed glükokortikosteroidid,	
Kulutõhusus	17 943€/QALY 20 883€/QALY	
Omaosalus	Ei kohaldu	
Vajadus	Ravirefraktaarsed EGPA patsiendid. 2025. aastal vajab ravi 6 patsienti. Ekspertide hinnangul võib järgnevatel aastatel lisanduda aastas umbes 1-2 patsienti.	
Teenuse piirhind	€	
Kohaldamise tingimused	Benralizumabi tohib EGPA raviks ordineerida pulmonoloogidest või reumatoloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel. Benralizumabi manustatakse subkutaanselt iga 4 nädala järel.	

	Tervisekassa hinnangul tuleb lisada ka ravi alustamise tingimus, selleks, et ravimit saaksid kasutada ainult ravirefraktaarsed patsiendid ning ravivastuse puudumisel ravi katkestatakse.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	0 €	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	AstraZeneca Eesti OÜ koos Eesti Reumatoloogia Seltsi ja Eesti Kopsuarstide Seltsiga taotlevad uue ravimteenuse „Bioloogiline ravi benralizumabiga EGPA (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga, RHK-10 kood M30.1) korral, 4-nädalane ravikuur“ lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu. EGPA (varem Churg-Strauss'i sündroom) on harvaesinev krooniline haigus, mis on põhjustatud põletikust veresoonte seintes (vaskuliit). Benralizumabi mittehalvemust vs mepolizumab on tõestatud 3. faasi kliinilises uuringus MANDARA. Farmakoökonomilise analüüsi tulemustest lähtub, et ICER võiks jääda vahemikku 17 000€-21 000€.	

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2022;74(3):386-392. doi:10.1002/art.41982
- ² Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, et al. Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(12):4829-4836. doi:10.1007/s10067-021-05783-8
- ³ Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatol Oxf Engl*. 2020;59(Suppl 3):iii84-iii94. doi:10.1093/rheumatology/kez570
- ⁴ Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):30-47. doi:10.1136/ard-2022-223764
- ⁵ Fasenra | European Medicines Agency (EMA). March 8, 2018. Accessed November 4, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenra>
- ⁶ Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):30-47. doi:10.1136/ard-2022-223764
- ⁷ Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. doi:10.1002/acr.24634
- ⁸ Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2024;390(10):911-921. doi:10.1056/NEJMoa2311155
- ⁹ Schroeder JW, Folci M, Losappio LM, Chevillard M, Sinico RA, Mirone C, et al. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies Positivity and Anti-Leukotrienes in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Retrospective Monocentric Study on 134 Italian Patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180: 64–71. doi:10.1159/000500544
- ¹⁰ Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, Merkel PA, Moosig F, Specks U, Cid MC, Luqmani R, Brown J, Mallett S, Philipson R, Yancey SW, Steinfeld J, Weller PF, Gleich GJ, Team EMS. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376(20): 1921-1932. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28514601>