

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	„Bioloogiline ravi benralizumabiga EGPA (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga) korral, 4-nädalane ravikuur“
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkanalil hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1680
Kuupäev	17.03.2025

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Bioloogiline ravi benralizumabiga EGPA korral.
Benralizumab on näidustatud täiendavaks raviks täiskasvanud patsientidele retsidiveeruva või ravirefraktaarse polüangiidiga kulgeva eosinofiilse granulomatoosi korral⁹.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

EGPA on harvaesinev krooniline haigus, mis on põhjustatud põletikust veresoonte seintes (vaskuliit)^{2,4}. Põletik veresoontes võib piirata verevoolu ning kahjustada peaaegu kõiki elutähtsaid organeid ja kudesid². EGPA on üks haruldasemaid vaskuliidi vorme ja mõjutab peamiselt väikeseid veresooni^{2,3,10–12}. 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)⁵. 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% Euroopas⁵. Eesti Tervisekassa raviteenuste osutamise statistika kohaselt osutati 2023 aastal reumatoloogide ja pulmonoloogide poolt raviteenust 27-le EGPA diagnoosiga patsiendile: 5 ITK-s, 11 PERHis ja 11 TÜKis (<https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>). 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 (esinemissagedus 95-100%)^{2,13}, allergiline riniit, korduvad sinusiidid (60%) ja siinuste polüpoos (50%). Eosinofiilsele faasile on iseloomulik perifeerse vere markantne eosinofiilia, kliinilised sümptomid on tingitud organite eosinofiilsetest infiltraatidest, mis tavaliselt mõjutavad kopse (40-70%), seedetrakti (30%) ja südant (eosinofiilne kardiomiopaatia, 20%). Vaskuliitilise faasi puhul võib esineda ANCA (neutrofiilide tsütoplasma vastased antikehad) positiivsus, tekivad eosinofiilne vaskuliit ja ekstravaskulaarsed eosinofiilsed granuloomid, mis kahjustavad närvisüsteemi (50-

75%) (mononeuritis multiplex), nahka (50%) (purpura) ja neere (nekrotiseeriv glomerulonefriit, 25%), raskeima kopsukahjustusena võib esineda difuusne alveolaarne hemorraagia (3-4%). Haigus on süsteemne – kahjustuvad mitmed organsüsteemid. Elundite kahjustused tekivad aja jooksul, mis toob esile vajaduse varajase diagnoosimise ja tõhusa ravi järele. Vaatamata ülalpool kirjeldatud järjestikustele faasidele on hiljuti mõistetud, et need faasid võivad kattuda, ei pruugi ilmned järjestikku või ei pruugi esineda igal patsiendil¹⁴. Ligikaudu 35% patsientidest taasägeneb haigus vähem kui 5 aasta jooksul pärast esmast remissiooni⁵.

Pöördumatute organkahjustuste tekke vältimiseks ja elulemuse parandamiseks on vajalik kiire diagnoos ja kohene agressiivne ravi, et saavutada haiguse remissioon, ning edasine püsiravi remissiooni säilitamiseks, ägenemiste vältimiseks ning elukvaliteedi hoidmiseks.

EGPA ravi jagatakse kaheks: remissiooni induktsioon ja remissiooni säilitamine.

Esmase ravitaktika valikul võetakse arvesse EGPA väljenduse raskusastet: 1. organit/elu ohustav (nt glomerulonefriit, kopsuhemorraagia, kesknärvisüsteemi haaratus, südamehaaratus, mononeuritis multiplex, mesenteriaalhaaratus, retroorbitaalne haigus jm) 2. Mitte-eluohtlik/organit ohustav (nina ja paranasalsiinuste haaratus ilma kõhre/luukahjustusteta, nahahaaratus ilma haavandumiseta, episkleriit, mittekaviteeruvad kopsusõlmed, skeletilihase müosiit jms)¹⁵.

Benralizumabi EGPA näidustus registreeriti Euroopas oktoober 2024 ja seetõttu ei ole benralizumabi hetkel kehtivatesse rahvusvaheliste EGPA ravisoovitustes veel jõutud lisada. Kuna mepolizumabil ja benralizumabil on sarnane toimemehhanism ja neid on omavahel head-to-head uuringus võrreldud, siis ravisoovitused mepolizumabi kohta on ülekantavad.

- 2023 aasta EULARi ravisoovituste kohaselt soovitatatakse mepolizumabi 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 puhul¹⁵.
- 2021 ACR/VF soovitusel on aktiivse mitte-eluohtliku EGPA puhul mepolizumab koos glükokortikoidiga ravivalikutes esikohal¹⁶.

Kõik senini EGPA ravis kasutusel olevad ravimid on immuunsupressiivse toimega ning tõstavad infektsioonide esinemise tõenäosust. Immuunsupressiivsel ravil olevatel patsientidel kulgevad infektsioonid raskemalt, võimalikud on ka oportunistlikud infektsioonid.

EGPA kulgeb tavaliselt ägenemise ja remissiooni faaside vaheldumisega^{15–17}.

Remissiooni, mida määratletakse aktiivsest haigusest tingitud kliiniliste nähtude või sümptomite puudumise ning glükokortikoidi maksimaalse annusega 7,5 mg päevas^{15–18}, saab esile kutsuda sobiva raviga. Samas võivad remissioonis olevad patsiendid kogeda ravi toksilisust, mis on olnud vajalik elundite kahjustuste raviks ja remissiooni esilekutsumiseks¹⁹. Näiteks suukaudsete glükokortikosteroidide (SKS) pikaajaline kasutamine võib põhjustada infektsioonide sagenemist, nagu kopsupõletik, ja kaasuvate haiguste teket, nagu diabeet, osteoporoos, südame-veresoonkonna haigused, neeruhaigused, rasvumine, katarraakt, seedetrakti haavandid, ning psühhiaatriliste haiguste väljakujunemist, nagu ärevus ja depressioon^{20,21}. Pikaajalise kortikoidravi

(KS) kasutamisel iga aasta kohta tõuseb kardiovaskulaarhaigustesse suremuse risk 7.5% ja infektsioonidesse suremuse risk 6.8% võrra. KS-ravi lõpetamisel suremuse risk väheneb, kuid ei taastu KS-eelsele tasemele (kui KS on kasutatud >2 aasta kardiovaskulaarhaigustesse ja >3 aasta infektsioonide puhul)²².

Immunosupressandid on seotud tõsiste infektsioonide, eelkõige kopsupõletiku, riski tõusuga¹⁵⁻¹⁸. Lisaks infektsioonide sagenemisele Tsüklofosfamiidi kasutamine suurendab kasvaja riski ja omab toksilist toimet luuüdile ja gonaadidele (suguorganitele)^{15,23}.

Retsidiivid ehk haiguse ägenemised on tavalised ja soodustavad pöördumatut elundikahjustust, kaasuvate haiguste arengut ja ravist tulenevat toksilisust¹⁵⁻¹⁸.

Ägenemiste puhul võivad esineda kõik ilmingud, mis haiguse esmasel avaldumisel ning konkreetse patsiendi puhul võib olla tegemist nii teadaoleva organsüsteemi tabatuse süvenemise ja/või uute kahjustuste lisandumisega. Tihti on kulg esmasest atakist raskem juba olemasolevate organkahjustuste ja ravimtühistuste tõttu. Ägenemise ravitaktika on sarnane remissiooni induktsiooniga haiguse esmase avaldumise korral. Kuna iga ägenemisega võivad suurenedagi nii haigusest kui ka ravist tingitud organkahjustused, on remissiooni säilitamine ja ägenemiste vältimine EGPA puhul äärmiselt oluline.

Kõigi raskete ja osade mitte-eluohtlike kahjustustuse puhul vajavad patsiendid haiglaravi, sh võib olla vajalik ka intensiivravi (raske kopsu-, neeru-, südamehaiguste korral). Ravitulemused saavad aeglaselt ning pika hospitaliseerimise ja immuunsupressiivse ravi tõttu komplitseerivad kulgu sageli infektsioonid, mis ravilviibimist veelgi pikendavad.

Mõned patsiendid kannatavad refraktaarse EGPA all, mille puhul haigus ei jõua remissioonile vaatamata ravijuhistes soovitud maksimaalsele ravile¹⁵⁻¹⁷. Seega on EGPA-ga patsientidel nii haigusega seotud tüsistuste kui ka raviga seotud toksilisuse tõttu suur haiguskooormus ja halb prognoos¹⁵⁻¹⁸. Lisaks on kliiniliste sümptomite heterogeensuse tõttu EGPA diagnoosimine raskendatud, mille tagajärjel alustatakse ravi hilja, peale raske haiguskooormuse väljakujunemist.

EGPA patogeneesis on oluline roll eosinofiilidel^{3,24}. Benralizumab on eosinofiilivastane, inimesele omaseks muudetud afukosüülitud monoklonaalne antikeha (IgG1, kapa). See seondub spetsiifiliselt inimese interleukiin-5 retseptori alfa-alaühikule (IL-5Rα), mis ekspresseerub eosinofiilide ja basofiilide pinnal ja katkestab seeläbi olulise patogeneetilise raja EGPA-ga patsientidel^{1,9} võimaldades saavutada haiguse remissiooni, vähendada glükokortikosteroidide kasutamist ja ägenemiste riski.

Erinevalt teistest EGPA ravist seni kasutusel olevatest ravimitest ei ole benralizumabil ega mepolizumabil immuunsupressiivset toimet.

Taotluses esitatud haiguse iseloomustus ning uue ravi vajalikkuse põhjendus ja senise ravitaktika iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Käesoleva taotluse aluseks on võetud MANDARA-uuring1, mis on EGPA näidustuse aluseks benralizumabi (Fasenra®) tooteomaduste kokkuvõttes⁹. 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 nad said püsiravi suukaudsete kortikosteroididega (SKS; $\geq 7,5 \dots \leq 50$ mg ööpäevas

prednisolooni/prednisooni) koos stabiilse immunosupressantraviga (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. SKS-i ööpäevase algannuse mediaan oli 10 mg ja 36% (n=50) patsientidest 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. SKS-i annust vähendati järk-järgult uurija äranägemisel ning SKS vähendamine oli üks uuringu tulemusnäitajatest¹.

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja adekvaatsed.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	MANDARA-uuringusse (NCT04157348) kaasati 140 EGPA-ga täiskasvanud patsienti, kellel oli anamneesis retsidiveeruv või refraktaarne haigus ning nad said püsiravi suukaudsete kortikosteroididega (SKS; $\geq 7,5... \leq 50$ mg ööpäevas prednisolooni/prednisooni) koos stabiilse immunosupressantraviga (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. SKS-i ööpäevase algannuse mediaan oli 10 mg ja 36% (n=50) patsientidest said immunosupressantravi. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne organeid kahjustav või eluohtlik EGPA.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Patsiendid said 30 mg benralizumabi (n=70) manustatuna subkutaanselt iga 4 nädala järel lisaks prednisoloonile/prednisoonile või ekvivalendile koos stabiilse immunosupressantravi (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. SKS-i annust vähendati järk-järgult uurija äranägemisel ^{1,9} .
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Patsiendid said 300 mg mepolizumabi (n=70) manustatuna subkutaanselt iga 4 nädala järel lisaks prednisoloonile/prednisoonile või ekvivalendile koos stabiilse immunosupressantravi (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. SKS-i annust vähendati järk-järgult uurija äranägemisel ^{1,9} .
Uuringu pikkus	52 nädalat
Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmase tulemusnäitaja oli remissioonis olevate uuritavate osakaal, mida määratleti Birminghami vaskuliidi aktiivsuse skoori (BVAS) = 0 (puudub aktiivne vaskuliit) pluss prednisolooni/prednisooni ≤ 4 mg ööpäevase annuse alusel nii 36. nädalal kui ka 48. nädalal ^{1,9} .
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	MANDARA-uuring (NCT04157348) demonstreeris esmase tulemusnäitaja osas benralizumabi mittehalvemust võrreldes mepolizumabiga. Patsientide osakaal, kes olid remissioonis nii 36.

	<p>kui ka 48. ravinädalal, oli benralizumabi puhul 58% ja mepolizumabi puhul 57% (ravivastuse saavutanute määra erinevus 1,21%; 95% CI: (-14,12; 16,53; nominaalne p-väärtus 0,88)).</p> <p>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; nominaalne p-väärtus 0,46).</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>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 ohutusprofiili¹.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>EGPA retsidiivid ehk ägenemised: Esimese ägenemiseni (vaskuliit, astma või sinonasaalne haigus) kulunud aja riskitiheduste suhe oli 0,98 (95% CI: 0,53; 1,82; nominaalne p-väärtus 0,95). Ägenemist täheldati 30%-l benralizumabi ja 30%-l mepolizumabi saanud patsientidest. Aastane ägenemiste määr oli benralizumabi saanud patsientidel 0,50 vs. mepolizumabi saanud patsientidel 0,49 (määrade suhe 1,03; 95% CI: 0,56; 1,90; nominaalne p-väärtus 0,93)^{1,9}.</p> <p>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; nominaalne p-väärtus 0,04)^{1,9}.</p> <p>Vere eosinofiilide langus: Vere eosinofiilide arvu olulist vähenemist täheldati mõlemas grupis üks nädal peale ravi alustamist benralizumabi ja 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 grupis¹.</p> <p>Astma kontrolli küsimustik 6 (ACQ 6): ACQ 6</p>

	keskmise muutuse algväärtusest oli benralizumabi puhul -0,57 vs. mepolizumabi puhul -0,61 (erinevus 0,05; 95% CI: -0,18; 0,27; nominaalne p väärtus 0,67) ^{1,9} .
--	--

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Benralizumabi ohutusprofiil on astma ja EGPA korral sarnane. Enim teatatud kõrvaltoimed astma ravi kestel on peavalu (8%) ja farüingiit (3%). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime EGPA korral on peavalu (17%) ja artralgia (17%)^{1,9}.

Benralizumabi kasutamisel on teatatud erineva raskusastmega anafülaktilise reaktsiooni juhtumitest⁹.

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja adekvaatsed.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Andmeid benralizumabi kasutamise kohta EGPA patsientidel maailmapraktikas ei ole artiklitenä avaldatud.

Täiendavalt on leitav näiteks 12-15.06.24 toimunud Euroopa Reumatoloogia Seltside Assotsiatsiooni (EULAR) aasta kongressi raames avaldatud abstrakt, kus võrreldi raviskeeme mepolizumab 100mg (astma annus), mepolizumab 300mg (EGPA näidustusega annus) ning benralizumab 30mg (EGPA näidustuse annus) s.c iga 4 nädala tagant. Uuringus osales 67 patsienti, kellest 52,2% naised, keskmise vanusega 49 aastat. Tulemustena saab öelda, et benralizumab ja mepolizumab 300mg omavad tugevat steroidi annuse ja eosinofiilide hulga vähendamise efekti ning mepolizumab 300mg'ga on suurem ravil püsimine²⁷.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Kasutusolukorrad jagunevad: 1) remissiooni induktsiooniks raske või mitteraske aktiivse EGPA korral, 2) remissiooni säilitamiseks ja 3) retsidiivide raviks (remissioonide reinduktsiooniks)^{8,16}.

Tsüklofosfamiid, SKS ja rituksimaab - kasutatakse põhiliselt remissiooni induktsiooniks ja retsidiivide raviks.

Asatiopriin, metotreksaat ja mükofenolaatmofetiil - kasutatakse rohkem remissiooni säilitamiseks.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Ravijuhised ainult EGPA'le puuduvad. Olemas on mõned AAV-le pühendatud juhtnöörid, millest enamik on ilmunud enne benralizumabi EGPA näidustuse registreerimist, kuid sisaldavad juhtnööre mepolizumabi kasutamiseks EGPA patsientidel⁸. Kuna mepolizumabil ja benralizumabil on sarnane toimemehanism ja

head-to-head uuringus (MANDARA) on nende efektiivsusvõrreldav, siis võib ravisoovitusi mepolizumabile üle kanda benralizumabile*.

„2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis“^{16,17}

Soovitused taotletava teenuse osas:

- 1) Remissiooni induktsiooniks raske aktiivse haiguse korral: Tingimuslik soovitus – eelistada tsüklofosfamiidi või rituksimaabi mepolizumabi või benralizumabi* ees.
 - 2) Remissiooni induktsiooniks mitteraske aktiivse haiguse korral: Tingimuslik soovitus – eelistada ravi alustamist mepolizumabi või benralizumabiga* ja SKSga metotreksaadi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiili (koos SKS-ga) ees.
 - 3) Remissiooni säilitamiseks: Raske EGPA-ga patsientidele, kelle haigus on jõudnud remissiooni, soovitatakse remissiooni säilitamiseks tingimuslikult eelistada ravi metotreksaadi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiiliga mepolizumabi või benralizumabi* ees. Mitteraske EGPA-ga patsientidele, kelle haigus on jõudnud remissiooni, mepolizumabi või benralizumabi* kasutamise küsimuses remissiooni säilitamiseks seisukohta ei võeta.
 - 4) Ravi EGPA retsidiivi korral: EGPA-ga patsientidele, kellel on tekkinud retsidiiv mitteraske haiguse manifestatsioonidega (astma ja/või sinonasaalne haigus) metotreksaadi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiiliga ravi foonil, soovitatakse tingimuslikult lisada mepolizumab või benralizumab* selle asemel, et siirduda mõnele teisele ravimile.
- EGPA-ga patsientidele, kellel on tekkinud retsidiiv mitteraske haiguse manifestatsioonidega (astma ja/või sinonasaalne haigus) ravi foonil SKS-ga madalas annuses ilma muu ravita, soovitatakse tingimuslikult lisada mepolizumab või benralizumab* selle asemel, et lisada metotreksaat, asatiopriin või mükofenolaatmofetiil.
- EGPA-ga patsientidele, kellel on kõrge seerumi immunoglobuliini E (IgE) tase, on tekkinud retsidiiv mitteraske haiguse manifestatsioonidega (astma ja/või sinonasaalne haigus) metotreksaadi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiiliga ravi foonil, soovitatakse tingimuslikult lisada mepolizumab või benralizumab* selle asemel, et lisada omalizumab.

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update¹⁵

Soovitused taotletava teenuse osas:

- Remissiooni induktsioon mitteorganit/elu ohustavate väljendustega ägenenud või refraktaarse EGPA puhul: mepolizumab või benralizumab*
- Remissiooni säilitusravi peale remissiooni induktsiooni organit või elu ohustava EGPA puhul: methotrexate, azathioprine, mepolizumab või benralizumab* või rituximab
- Remissiooni säilitusravi peale remissiooni induktsiooni mitte-organit või elu ohustava EGPA puhul: mepolizumab või benralizumab*
- Soovitused alternatiivse raviviisi osas:

Remissiooni induktsiooniks organit või elu ohustava esmase või ägenenud EGPA puhul: kõrgdoosis glükokortikoid ja tsüklofosfamiid.

Võib kaaluda kõrgdoosi glükokortikoidi ja rituksimabi kombinatsiooni.

Remissiooni induktsiooniks mitte-organit/elu ohustavate väljendustega esmase või ägenenud puhul: ravi glükokortikoididega.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Ravi alustamise otsustab kolmest erialaarstist (nt. pulmonoloogid või reumatoloogid) koosnev eksperdikomisjon, ravi teostatakse piirkondliku haigla tasemel.

Benralizumab manustatakse subkutaanse süstina. Manustamise kohta (läbiviimise asukohta) ei piirata. Tegemist on püsiraviga. Täiendav personaliõpe ei ole vajalik, bioloogilise ravi läbi viimise kogemus on vastavatel erialadel olemas.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Ravi alustamise otsustab kolmest erialaarstist (nt. pulmonoloogid või reumatoloogid) koosnev eksperdikomisjon, ravi teostatakse piirkondliku haigla tasemel.

9.2 Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Benralizumabi manustatakse subkutaanselt. Esimesed süstid tehakse ambulatoorselt, päevaravis või statsionaaris meditsiinilise jälgimisega (3 kuud), edaspidi jätkub ravi kas kodustes tingimustes või ambulatoorselt.

Taotluse hindaja arvamuseks on, et ei ole vaja 3 kuulist meditsiinilist jälgimist süstete manustamisel. Patsient võib koheselt jätkata ravimi manustamist kodustes tingimustes, kui on patsiendipoolne manustamise kindlus olemas. Ravimi ohutusprofiil on teada, seega ei vaja ravimi manustamine erijälgimist.

9.3 Raviarve eriala

Reumatoloogia ja pulmonoloogia

9.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Benralizumabi subkutaanne süstimine on tehniliselt lihtsalt läbiviidav. Ravimite subkutaansed süstid on taotluses toodud erialade patsientide ravis igapäevane praktika, mistõttu personal on vilunud ja kogemustega. Kõigis keskustes on loodud ka patsientide õpetamise ja toetamise süsteem.

9.2 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub. Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi. Kasutatakse tavalisi protseduuriruume. Ravi saab määrata

vähemalt kolmest EGPA diagnoosimise ja ravi kogemusega pulmonoloogist või reumatoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel.

9.3 Teenuseosutaja valmisolek

Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi. Kasutatakse tavalisi protseduuriruumi.

Taotluse hinnang tervishoiuteenuse kvaliteetse ja ohutu osutamise kohta on adekvaatne ja piisav.

10 Teenuse osutamise kogemus Eestis

Teenust ei ole varem Eestis osutatud, seega kogemus puudub.

11 Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

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.

Mitte kõik meditsiiniliselt kvalifitseeruvad patsiendid ei hakka saama EGPA vastast ravi benralizumabiga. Seda erinevatel põhjustel:

- Paljudel niisugustel patsientidel ei ole tegemist raske või mitteraske aktiivse EGPA-ga, mille korral oleks tarvis remissiooni induktsiooni, remissiooni säilitamist või retsidiivide ravi benralizumabiga
- Hetkel kasutatav alternatiivne ravi kontrollib osadel patsientidel haigust piisavalt
- Bioloogiline ravi benralizumabiga võib olla osadel potentsiaalsetel patsientidel vastunäidustatud
- Patsient ei nõustu bioloogilise raviga erinevatel põhjustel

Taotluse prognoos ja hinnang teenust vajavate patsientide kohta on adekvaatne.

12 Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

12.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Kaasneda võivad õe vastuvõtt (kood 3035) ja eriarsti vastuvõtt (kood 3004). Kumbki teenus kodeeritakse eraldi, maksimaalselt üks kord ühe benralizumabi manustamiskorra kohta, ning ei ole vältimatult vajalik igal antud ravimiteenuse osutamise korral.

Ravi ja haiguse kulu monitoorimiseks analüüsid:

66200 x 1 (Erütrotsüütide settekiirus)

66202 x 1 (Hemogramm viieosalise leukogrammiga)

66106 x 2 (ASAT, ALAT)

66102 x 1 (Kreatiniin)

66112 x 1 (C-reaktiivne valk)

66207 x 1 Uriini ribatest

Vajadusel kopsufunktsioonitestid, kopsuröntgen (PA) ja rindkere CT.

12.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Olenemata tehtavast ravist lisanduvad haiguse monitoorimiseks:

3004 x 1 (Eriarsti korduv vastuvõtt)

66200 x 1 (Erütrotsüütide settekiirus)

66202 x 1 (Hemogramm viieosalise leukogrammiga)

66106 x 2 (ASAT, ALAT)

66102 x 1 (Kreatiniin)

66112 x 1 (C-reaktiivne valk)

66207 x 1 Uriini ribatest

Vajadusel kopsufunktsioonitestid, kopsuröntgen (PA) ja rindkere CT.

12.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Teenus võib osaliselt asendada rituksimabi manustamist vastava(te) teenus(t)e kontekstis, millega seda/neid kodeeritakse, väiksemal osal EGPA patsientidest.

12.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Mitte kõik meditsiiniliselt kvalifitseeruvad patsiendid ei hakka saama EGPA vastast ravi benralizumabiga. Uusi benralizumab-ravile minevaid patsiente on kuni 60% EGPA patsientidest ning needki ei tarvitse kõik pikaajalisele ravile jääda. Peamiseks põhjuseks on asjaolu, et paljudel patsientidel ei ole tegemist raske või mitteraske aktiivse EGPA-ga, mille korral oleks tarvis remissiooni induktsiooni, remissiooni säilitamist või retsidiivide ravi benralizumabiga. Kuna tegemist on uue tervishoiuteenusega, on lisandunud ravijuhtude näol tegemist 100% uute ravijuhtudega.

12.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Benralizumab-ravi rakendamisel väheneb haiguse aktiivsus, seega väheneb ka lisaravi vajadus ja haige jälgimise sagedus. Väheneb tõenäoliselt soodusravimitena väljakirjutatavate glükokortikosteroidide ja immunosuppressantide (metotreksaat, asatiopriin, jm) kasutus.

12.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Vastavaid tervishoiuteenuseid ei lisandu.

12.7 Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Otseseid andmeid töövõimetuse kestuse kohta ei ole, kuid kuna ravi benralizumabiga kiirendab remissiooni induktsiooni, parandab remissiooni püsivust

ning vähendab retsidiivi(de) tõenäosust (sealh. hospitaliseerimisi), on kaudne efekt läbi nimetatud muutuste selgelt tuntav.

Taotluse hinnang tervishoiuteenuse mõjule seoses kehtiva loeteluga on adekvaatne.

13 Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Isiku omaosalus ei ole kohane.

Taotluse hindaja poolne märkus: Teenus ei ole asendatav odavamate meetoditega, sest IL5 inhibeeriv ravi on seotud haiguse patogeneesi mehhanismiga, mida senine soodsam ravi ei mõjuta. Teenus on suunatud haiguse ravimisele, haigusest tingitud ja senise raviga kaasnevate tüsistuste vähendamisele ning selle kaudu ka patsientide elukvaliteedi ja töövõime parandamisele.

14 Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Benralizumabi tohib EGPA raviks ordineerida pulmonoloogidest või reumatoloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel. Rahvusvahelistes ravijuhistes^{9,15,16} on ravi algoritm selgelt määratletud, kergesti jälgitav/kontrollitav ning ei jäta ruumi väärtõlgendusteks ja liigkasutamiseks. Samuti on teada ravimi ohutusprofiil.

Taotluses esitatud hinnang võimaliku teenuse väärkasutuse ohu kohta on adekvaatne.

15 Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei mõjuta

Taotluse hinnang on adekvaatne.

16 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Benralizumabi tohib EGPA raviks ordineerida pulmonoloogidest või reumatoloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel.

Taotluse tervishoiuteenuse kohaldamise tingimus on adekvaatne.

17 Kokkuvõte

Esitatud taotluse eesmärgiks on saada uus tervishoiuteenus bioloogiline ravi benralizumabiga EGPA korral.

Benralizumab on näidustatud täiendavaks raviks täiskasvanud patsientidele retsidiveeruva või ravirefraktaarse polüangiidiga kulgeva eosinofiilse granulomatoosi korral⁹.

EGPA on harvaesinev krooniline haigus, mis on põhjustatud põletikust veresoonte seintes (vaskuliit)^{2,4}. EGPA patogeneesis on oluline roll ka eosinofiilidel^{3,24}.

Benralizumab on eosinofiilivastane monoklonaalne antikeha (IgG1, kapa). See seondub spetsiifiliselt inimese interleukiin-5 retseptori alfa-alaühikule (IL-5R α), mis ekspresseerub eosinofiilide ja basofiilide pinnal ja katkestab seeläbi olulise patogeneetilise raja EGPA-ga patsientidel^{1,9}.

EGPA on üks haruldasemaid vaskuliidi vorme ja mõjutab peamiselt väikeseid veresooni^{2,3,10–12}. 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% Euroopas⁵. Eesti Tervisekassa raviteenuste osutamise statistika kohaselt osutati 2023 aastal reumatoloogide ja pulmonoloogide poolt raviteenust 27-le EGPA diagnoosiga patsiendile: 5 ITK-s, 11 PERHis ja 11 TÜKis (<https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>). Klassikaline haiguskulg järgib 3 etappi: prodromaalne allergiline faas, eosinofiilne faas ja vaskuliidiga kulgev faas.

Haigus on süsteemne – kahjustuvad mitmed organsüsteemid. Elundite kahjustused tekivad aja jooksul, mis toob esile vajaduse varajase diagnoosimise ja tõhusa ravi järele. Vaatamata ülalpool kirjeldatud järjestikustele faasidele on hiljuti mõistetud, et need faasid võivad kattuda, ei pruugi ilmnedagi järjestikku või ei pruugi esineda igal patsiendil¹⁴.

EGPA ravi jagatakse kaheks: remissiooni induktsioon ja remissiooni säilitamine. Esmase ravitaktika valikul võetakse arvesse EGPA väljenduse raskusastet: 1. organit/elu ohustav (nt glomerulonefriit, kopsuhemorraagia, kesknärvisüsteemi haaratus, südamehaaratus, mononeuritis multiplex, mesenteriaalhaaratus, retroorbitaalne haigus jm) 2. Mitte-eluohtlik/organit ohustav (nina ja paranasaalsiinuste haaratus ilma kõhre/luukahjustusteta, nahahaaratus ilma haavandumiseta, episkleriit, mittekaviteeruvad kopsusõlmed, skeletilihase müosiit jms)¹⁵.

Benralizumabi EGPA näidustus registreeriti Euroopas oktoober 2024 ja seetõttu ei ole benralizumabi hetkel kehtivatesse rahvusvaheliste EGPA ravisoovitustes veel jõutud lisada. Kuna mepolizumabil ja benralizumabil on sarnane toimemehanism ja neid on omavahel head-to-head uuringus võrreldud, siis ravisoovitused mepolizumabi kohta on ülekantavad.

- 2023 aasta EULARi ravisoovituste kohaselt soovitatakse mepolizumabi 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 puhul¹⁵.
- 2021 ACR/VF soovitustes on aktiivse mitte-eluohtliku EGPA puhul mepolizumab koos glükokortikoidiga ravivalikutes esikohal¹⁶.

Kõik senini EGPA ravis kasutusel olevad ravimid on immuunsupressiivse toimega ning tõstavad infektsioonide esinemise tõenäosust. Immuunsupressiivsel ravil olevatel patsientidel kulgevad infektsioonid raskemalt, võimalikud on ka oportunistlikud infektsioonid. Suukaudsete glükokortikosteroidide (SKS) pikaajaline kasutamine võib põhjustada ka infektsioonide sagenemist, nagu kopsupõletik, ja kaasuvate haiguste teket, nagu diabeet, osteoporoos, südame-veresoonkonna haigused, neeruhaigused, rasvumine, katarrakt, seedetrakti haavandid, ning psühhiaatriliste haiguste väljakujunemist, nagu ärevus ja depressioon^{20,21}. Pikaajalise kortikoidravi (KS) kasutamisel iga aasta kohta tõuseb kardiovaskulaarhaigustesse suremuse risk 7.5% ja infektsioonidesse suremuse risk 6.8% võrra. KS-ravi lõpetamisel suremuse risk väheneb, kuid ei taastu KS-eelsele tasemele (kui KS on kasutatud >2 aasta kardiovaskulaarhaigustesse ja >3 aasta infektsioonide puhul)²².

Eosinofiilide vastane ravi benralizumabiga võimaldab täiendavalt saavutada haiguse remissiooni, vähendada glükokortikosteroidide kasutamist ja ägenemiste riski.

Erinevalt teistest EGPA ravis seni kasutusel olevatest ravimitest ei ole benralizumabil ega mepolizumabil immuunsupressiivset toimet.

Käesoleva taotluse aluseks on võetud MANDARA-uuring¹, mis on EGPA näidustuse aluseks benralizumabi (Fasenra®) tooteomaduste kokkuvõttes⁹. 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 nad said püsiravi suukaudsete kortikosteroididega (SKS; $\geq 7,5 \dots \leq 50$ mg ööpäevas prednisolooni/prednisooni) koos stabiilse immunosupressantraviga (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. SKS-i ööpäevase algannuse mediaan oli 10 mg ja 36% (n=50) patsientidest 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. SKS-i annust vähendati järk järgult uurija äranägemisel ning SKS vähendamine oli üks uuringu tulemusnäitajatest¹.

MANDARA-uuring (NCT04157348) demonstreeris esmase tulemusnäitaja osas 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; nominaalne p-väärtus 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; nominaalne p-väärtus 0,46).

Benralizumabi ohutusprofiil on astma ja EGPA korral sarnane. Enim teatatud kõrvaltoimed astma ravi kestel on peavalu (8%) ja farüngiit (3%). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime EGPA korral on peavalu (17%) ja artralgia (17%)^{1,9}.

Benralizumabi kasutamisel on teatatud erineva raskusastmega anafülaktilise reaktsiooni juhtumitest⁹.

Tervishoiuteenuse kasutamine:

Benralizumabi tohib EGPA raviks ordineerida pulmonoloogidest või reumatoloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel. Rahvusvahelistes ravijuhistes^{9,15,16} on ravi algoritm selgelt määratletud, kergesti jälgitav/kontrollitav ning ei jäta ruumi väärtõlgendusteks ja liigkasutamiseks. Samuti on teada ravimi ohutusprofiil.

Benralizumabi manustatakse nahaaluse süstena, mis on tehniliselt lihtsalt läbiviidav. Ravimite subkutaansed süstid on taotluses toodud erialade patsientide ravis igapäevane praktika, mistõttu personal on vilunud ja kogemustega. Kõigis keskustes on loodud ka patsientide õpetamise ja toetamise süsteem, seega võib patsient koheselt jätkata ravimi manustamist kodustes tingimustes, kui on patsiendipoolne manustamise kindlus olemas.

Eestis puudub EGPA näidustusega IL5 inhibiitoriga hüvitatud ravi kasutamise võimalus, seega on lisandunud ravijuhtude näol tegemist 100% uute ravijuhtudega. Benralizumabi näidustus on saadud seoses võrdlusuuringuga mepolizumabiga, kuid Eestis ei ole mepolizumabil EGPA näidustusega ravimi hüvitatud kasutamise võimalust,

seega ei saa benralizumabi kasutamine asendada mepolizumabi. Arvestades esitatud uuringute andmeid, on benralizumab ja mepolizumab näidanud võrdväärseid tulemusi ning kuna Eestis ei ole kogemust kummagi ravimi kasutamisel EGPA näidustusel, ei saa hinnata kumb valitud ravimiteest on esmavalikuravim. Ravijuhendite alusel saab öelda, et IL5 inhibeerimine on oluline ravimeetod EGPA ravis, seega on uus tervishoiuteenus vajalik.

18 Kasutatud kirjandus

1. 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
2. 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
3. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. 2019;68(4):430-436. doi:10.1016/j.alit.2019.06.004
4. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2926-2935. doi:10.1002/art.21250
5. 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
6. Strehl C, Bijlsma JWJ, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):952-957. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208916
7. Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther*. 2011;33(10):1413-1432. doi:10.1016/j.clinthera.2011.09.009
8. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-1594. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133
9. Fasenra | European Medicines Agency (EMA). March 8, 2018. Accessed November 4, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenra>
10. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):341-348. doi:10.1016/j.autrev.2014.12.004
11. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev*. 2017;16(1):1-9. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.018

12. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J*. 2016;48(5):1429-1441. doi:10.1183/13993003.00097-2016
13. White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(1):103219. doi:10.1016/j.autrev.2022.103219
14. 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
15. 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
16. 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
17. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(6):378-393. doi:10.1038/s41584-023-00958-w
18. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015;26(7):545-553. doi:10.1016/j.ejim.2015.04.022
19. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1036-1043. doi:10.1136/ard.2009.109389
20. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018;11:193-204. doi:10.2147/JAA.S176026
21. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J*. 2018;52(4):1800703. doi:10.1183/13993003.00703-2018
22. Lacaille D, Danieli C, Moolooghy K, Abrahamowicz M. Changes in Mortality Risk After Stopping Glucocorticosteroids – a Population-based Study in Rheumatoid Arthritis. *ACR Meeting Abstracts*. Accessed November 25, 2024. <https://acrabstracts.org/abstract/changes-inmortality-risk-after-stopping-glucocorticosteroids-a-population-based-study-in-rheumatoidarthritis/>
23. Wechsler ME, Hellmich B, Cid MC, et al. Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy ClinImmunol*. 2023;151(6):1415-1428. doi:10.1016/j.jaci.2023.03.011
24. Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):474-483. doi:10.1038/nrrheum.2014.98
25. Nucala | European Medicines Agency (EMA). December 3, 2015. Accessed November 6, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>

26. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921. doi:10.1056/NEJMoa1702079
27. Codrenzi, m. et al. POS0326 Comparative Efficacy of Mepolizumab 100 mg, Mepolizumab 300 mg and Benralizumab 30 mg in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Monocentric Retrospective Observational Study. *Ann Rheum Dis*, volume 83, 389 - 390