



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BENRALIZUMABUM

INDICAȚIE: este indicat ca terapie adăugată la pacienții adulți cu granulomatoză eozinofilică cu poliangeită recurentă sau refractară

Data depunerii dosarului

20.01.2026

Numărul dosarului

3414

PUNCTAJ: 60



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: BENRALIZUMABUM

1.2. DC: Fasentra 30 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1.3 Cod ATC: R03DX10

1.4 Data eliberării primei APP: 8 ianuarie 2018

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB., Suedia

1.6. Tip DCI: cunoscută cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	30 mg/ml
Calea de administrare	injecție subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut de unică folosință x 1 ml sol. inj.

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 223/23.03.2026:

Medicament	Fasentra 30 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	10.195,35 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	10.195,35 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Granulomatoză eozinofilică cu poliangeită (GEPA)

Fasentra este indicat ca terapie adăugată la pacienții adulți cu granulomatoză eozinofilică cu poliangeită recurentă sau refractară.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Fasentra trebuie inițiat de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor în care benralizumab este indicat.

După primirea instrucțiunilor adecvate privind tehnica de injecție subcutanată și a informațiilor despre semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate, pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie sau persoanele care îi



au în grijă pot administra Fasentra dacă medicul consideră că este potrivit, cu monitorizare medicală dacă este necesar. Auto-administrarea trebuie avută în vedere doar la pacienții care au deja experiență cu tratamentul cu Fasentra.

Doza

Fasentra este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită cel puțin anual, în funcție de severitatea afecțiunii, controlul bolii și numărul eozinofilelor din sânge.

Doza recomandată este 30 mg de benralizumab, administrată prin injecție subcutanată, la interval de 4 săptămâni.

La pacienții la care apar manifestări ale GEPA care le pun viața în pericol trebuie evaluată necesitatea continuării terapiei, având în vedere că Fasentra nu a fost studiat la această populație de pacienți.

Doză omisă

Dacă la data planificată este omisă o injecție, administrarea trebuie reluată cât mai curând posibil, conform schemei de tratament recomandate; nu trebuie administrată o doză dublă.

Mod de administrare

Acest medicament este administrat prin injecție subcutanată.

Fasentra trebuie injectat la nivelul coapsei sau abdomenului. Dacă injecția este administrată de un profesionist în domeniul sănătății sau de o persoană care vă are în grijă, atunci se poate administra și în partea superioară a brațului. Nu trebuie injectat în zone cu tegument sensibil, cu contuzii, eritematos sau cu indurații.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Insuficiență renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Fasentra la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu GEPA nu au fost stabilite

PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul cu DCI BENRALIZUMABUM și DC Fasentra 30 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația "*Fasentra este indicat ca terapie adăugată la pacienții adulți cu granulomatoză eozinofilică cu poliangeită recurentă sau refractară*", conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare: „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 10 septembrie 2025, a emis aviz nefavorabil pentru rambursare pentru medicamentul Fasenna, indicat ca terapie adăugată la pacienții adulți cu granulomatoză eozinofilică cu poliangeită recurentă sau refractară.

Locul în strategia terapeutică: Pentru a demonstra că benralizumab nu este inferior față de mepolizumab, a fost stabilit un prag de non-inferioritate de -25%. Totuși, acest prag implică o posibilă pierdere semnificativă de beneficii pentru pacienții tratați cu benralizumab, comparativ cu cei tratați cu mepolizumab. Pentru pacienții cu GEPA care nu răspund la corticoterapie sau prezintă recăderi, tratamentul biologic recomandat este mepolizumab, administrat împreună cu corticoterapia, cu sau fără imunosupresoare. De asemenea, nu există date solide privind durata totală a remisiunii și nici despre cât de mult permite tratamentul reducerea dozelor de corticosteroizi. Prin urmare, pe baza informațiilor disponibile, Comisia de Transparență nu poate stabili clar rolul FASENRA (benralizumab) în tratamentul GEPA în acest stadiu al bolii, în special în comparație cu NUCALA (mepolizumab).

Raportul eficacitate/efecte adverse al medicamentului FASENRA (benralizumab) este insuficient clarificat, din cauza limitărilor importante ale studiului MANDARA:

- o limită de non-inferioritate largă, care acceptă o pierdere absolută de eficacitate de 25% în proporția pacienților aflați în remisiune, fără un beneficiu clar demonstrat (în afara frecvenței administrării);
- o limită inferioară a intervalului de încredere pentru diferența pe criteriul principal de evaluare de -14%, ceea ce corespunde acceptării unei reduceri a remisiunii la 6-7 pacienți tratați cu benralizumab față de cei tratați cu mepolizumab;
- un criteriu principal compozit dificil de interpretat, deoarece una dintre cele două componente era deja îndeplinită la includere pentru 52% dintre pacienți (care aveau inițial scor BVAS egal cu 0), sugerând o populație eterogenă;
- o analiză principală realizată pe populația „intenție de tratament”, care favorizează demonstrarea non-inferiorității;
- lipsa ajustării pentru tratamentul concomitent cu imunosupresoare, deși analizele pe subgrupuri sugerează efecte diferite;
- lipsa unor dovezi solide privind reducerea necesarului de corticosteroizi și impactul asupra calității vieții.

Având în vedere:

- gravitatea bolii și prevalența redusă a GEPA;
- faptul că nevoia medicală este deja parțial acoperită de medicamentul NUCALA (mepolizumab);
- lipsa unui răspuns suplimentar în contextul:
 - absenței unui beneficiu demonstrat asupra morbidității, mortalității și calității vieții;
 - absenței unui impact suplimentar anticipat asupra organizării serviciilor medicale,

nu este de așteptat ca FASENRA (benralizumab) să aducă un beneficiu suplimentar pentru sănătatea publică.

În consecință, Comisia acordă un **beneficiu terapeutic insuficient** pentru a justifica compensarea din fonduri publice, având în vedere alternativa disponibilă.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform raportului de evaluare nr. TA1096 publicat la data de 3 Septembrie 2025 pe website-ul NICE, benralizumab poate fi utilizat, conform autorizației de punere pe piață, ca opțiune de terapie adăugată la pacienții adulți cu granulomatoză eozinofilică cu poliangeită recurentă sau refractară, dacă este furnizat de companie conform aranjamentului comercial.

Tratamentul cu benralizumab va fi oprit după 52 de săptămâni dacă nu a fost înregistrat un răspuns, definit prin: - un scor BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) egal cu 0 și

- reducerea dozei de corticosteroizi orali, fie cu 50% sau mai mult față de doza inițială de la începutul tratamentului cu benralizumab, sau la o doză 7,5 mg pe zi (sau mai puțin).

Tratamentul standard pentru granulomatoza eozinofilică cu poliangeită recurentă sau refractară, în forme non-severe, constă în corticosteroizi orali, la care se pot adăuga imunosupresoare, dacă este necesar.

În cadrul studiului MANDARA, studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, de non-inferioritate s-a comparat benralizumab asociat cu corticosteroizi orali (cu sau fără imunosupresoare) cu mepolizumab asociat cu corticosteroizi orali (cu sau fără imunosupresoare).

Studiul a inclus 140 de pacienți adulți cu granulomatoza eozinofilică cu poliangeită recurentă sau refractară. Pacienții cu forme severe (cu afectare de organ sau risc vital) au fost excluși. Durata studiului a fost de un an, iar obiectivul principal a fost proporția de pacienți aflați în remisiune atât la săptămâna 36, cât și la săptămâna 48. Remisiunea a fost definită prin scor Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)= 0 și reducerea dozei de corticosteroizi orali la ≤ 4 mg/zi.

Rezultatele au arătat că benralizumab nu este inferior mepolizumabului, cu o rată ajustată de remisiune de 57,7% pentru benralizumab și 56,5% pentru mepolizumab (diferență 1,2%; interval de încredere 95% între -14,1 și 16,5; $p = 0,88$).

În absența unor dovezi directe care să compare benralizumab asociat cu tratamentul standard față de tratamentul standard în monoterapie, compania a realizat o comparație indirectă între rezultatele studiului MANDARA cu cele ale studiului MIRRA. Studiul MIRRA este un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat mepolizumab asociat cu corticosteroizi orali (cu sau fără imunosupresoare) cu placebo asociat cu corticosteroizi orali (cu sau fără imunosupresoare).

Studiul MIRRA a inclus 136 de pacienți adulți cu granulomatoza eozinofilică cu poliangeită recurentă sau refractară. Pacienții cu forme severe (cu afectare de organ sau risc vital) au fost excluși. Durata studiului a fost de un

an, iar unul dintre obiectivele principale a fost proporția pacienților aflați în remisiune atât la săptămâna 36, cât și la săptămâna 48.

Analiza indirectă a arătat că adăugarea benralizumab la tratamentul standard crește semnificativ statistic proporția pacienților aflați în remisiune la săptămânile 36 și 48, cu o valoare OR de 17,75 (Î 95%: 3,33-94,67).

De asemenea, adăugarea benralizumab a redus rata anualizată a recăderilor comparativ cu tratamentul standard singur, cu o valoare RR de 0,57 (95%: 0,28–1,15), arătând o tendință de reducere a recăderilor.

În concluzie, comparațiile indirecte sugerează că adăugarea benralizumabului crește probabilitatea de remisiune (mai puține sau niciun simptom) și reduce riscul de recădere (agravarea simptomelor) comparativ cu tratamentul standard singur.

Chiar dacă există incertitudini în privința dovezilor clinice și a modelului economic, estimările cost-eficacitate se încadrează în limitele considerate de NICE ca fiind o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

În modelul economic, pacienții care nu au răspuns la tratament după 52 de săptămâni au întrerupt administrarea de benralizumab.

În concluzie, benralizumab poate fi utilizat, dar tratamentul trebuie întrerupt după 52 de săptămâni dacă nu este înregistrat un răspuns.

Deoarece RCP Fasentra prevede: *Fasentra este indicat în tratamentul pe termen lung; decizia de a continua terapia trebuie stabilită cel puțin anual, în funcție de severitatea afecțiunii, controlul bolii și numărul eozinofilelor din sânge*, recomandarea NICE privind oprirea **tratamentului cu benralizumab după 52 de săptămâni dacă nu a fost înregistrat un răspuns, nu este considerată o restricție.**

SMC - Scottish Medical Consortium

Nu a fost publicat un raport de evaluare pe website-ul SMC până la data prezentei evaluări.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Raportul A24-113/26.02.2025 a evaluat beneficiul suplimentar al benralizumabului la pacienți adulți cu granulomatoză eozinofilică cu poliangeită recurentă sau refractară, fiind analizate două situații clinice distincte: pacienți cu forme severe cu afectare de organ sau risc vital și pacienți fără forme severe, fără afectare de organ sau risc vital.

Pentru prima situație, pentru pacienții adulți cu GEPA recurentă sau refractară, cu forme severe cu afectare de organ sau risc vital, nu există date disponibile pentru a evalua beneficiul suplimentar al terapiei cu benralizumab față de terapia de comparație adecvată (ACT). Astfel, nu există indicii privind un beneficiu suplimentar al terapiei cu benralizumab în comparație cu ACT și prin urmare, **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.** În acest caz, ACT reprezintă opțiunea medicului care constă în inducerea remisiunii cu ciclofosamidă sau rituximab, urmată de menținerea remisiunii cu mepolizumab, fiecare în asocieră cu corticosteroizi.

Pentru a doua situație, pentru pacienții adulți cu GEPA recurentă sau refractară, fără forme severe, fără afectare de organ sau risc vital, nu au fost identificate efecte pozitive sau negative ale terapiei cu benralizumab comparativ cu ACT. În acest caz, ACT este reprezentată de terapia cu mepolizumab. În concluzie, nu există niciun indiciu de beneficiu suplimentar al terapiei cu benralizumab față de ACT și prin urmare, **beneficiul suplimentar nu este dovedit.**

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

La data de 15 Mai 2025, G-BA a emis o decizie privind beneficiul terapeutic adițional al terapiei cu benralizumab indicat pentru pacienți adulți cu granulomatoză eozinofilică cu poliangită recurentă sau refractară, față de terapia de comparație adecvată pentru:

- pacienți adulți cu GEPA recidivantă/refractară, cu manifestări care pun în pericol organele sau viața. În această situație, terapia de comparație adecvată pentru benralizumab ca tratament adăugat este reprezentată de terapia individualizată, cu alegerea între ciclofosfamidă și rituximab pentru inducerea remisiunii, urmată de mepolizumab pentru menținerea remisiunii, fiecare în asociere cu glucocorticoizi. **Beneficiul suplimentar** al terapiei cu benralizumab în comparație cu ACT **nu este dovedit.**

- pacienți adulți cu GEPA recidivantă/refractară, fără manifestări care pun în pericol organele sau viața. În această situație, terapia de comparație adecvată pentru benralizumab, ca tratament adăugat, este reprezentată de mepolizumab. **Beneficiul suplimentar** al terapiei cu benralizumab în comparație cu ACT **nu este dovedit.**

3. STATUTUL COMPENSĂRII ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Fasentra este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 14 state: Austria, Cehia, Slovacia, Suedia, Ungaria - rambursare individuală, Belgia, Danemarca, Finlanda, Germania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Spania - rambursare națională.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Granulomatoza eozinofilică cu poliangită (GEPA, cunoscută anterior ca sindromul Churg-Strauss) este o boală rară, caracterizată prin vasculită sistemică eozinofilică a vaselor mici și medii, cu potențial amenințător pentru viață, asociată cu astm, sinuzită, infiltrații pulmonare tranzitorii și neuropatie. Vârsta medie la diagnosticul de GEPA este de 50 de ani (± 14 ani), cu un raport de gen aproximativ 1:1. GEPA face parte din grupul de vasculite asociate cu anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA). Eozinofilele joacă un rol patologic pe întreg spectrul GEPA, indiferent de statusul ANCA.

Incidența și prevalența GEPA sunt, de 1,22 și respectiv 15,27 la un milion la nivel global, de 1,07 și 12,13 la un milion în Uniunea Europeană și de 4,0 și 17-18 la un milion în Statele Unite ale Americii. Prevalența ANCA la pacienții cu GEPA variază considerabil (30-47% dintre pacienți sunt ANCA-pozitivi), iar semnificația clinică a acestora rămâne incertă. Prevalența GEPA a crescut în ultimii ani, probabil datorită îmbunătățirii metodelor de diagnostic, recunoașterii bolii și supraviețuirii crescute. Rata cumulativă de supraviețuire la 5 și 10 ani de la debutul bolii este de 88-97%, respectiv 78-89%.

Deși principalele cauze de mortalitate s-au schimbat în timp, de la manifestări cardiace la cauze legate de tratament, inclusiv infecții și toxicitate, morbiditatea rămâne ridicată. Pacienții cu GEPA prezintă un curs al bolii recurent-remitent, cu o rată raportată a recidivelor de 20–30%, în ciuda tratamentului standard.

Eozinofilele reprezintă celulele principale efectoare și imunoregulatorie în toate stadiile GEPA. Caracteristicile definitorii ale bolii sunt eozinofilia și inflamația vasculară, care sunt principalii factori responsabili de leziunile organice. Eozinofilele contribuie la patogeniza bolii prin infiltrarea țesuturilor și vaselor și prin inducerea inflamației mediată de diferiți compuși. Prin urmare, se presupune că reducerea directă sau indirectă a eozinofilelor, prin blocarea IL-5 sau a receptorului IL-5 (IL-5R), ar putea fi o strategie eficientă în tratamentul GEPA.

Criteriile de clasificare subliniază rolul esențial al eozinofiliei sanguine, astmului și polipilor nazali în diferențierea GEPA de alte forme de vasculită. Aproape toți pacienții cu GEPA au astm, care este de obicei sever, dependent de corticosteroizi și care precede debutul bolii sistemice cu câțiva ani. Ulterior pot apărea erupții cutanate, dureri și inflamații articulare, neuropatie periferică, dureri abdominale, diaree, dificultăți de respirație, aritmii, hematurie, dureri toracice și insuficiență cardiacă. Boala poate afecta orice parte a corpului.

Pacienții descriu că durerea nervoasă și articulară, precum și simptomele de astm, reduc mobilitatea, uneori până la punctul în care sunt nevoiți să renunțe la locul de muncă. De asemenea, pot deveni izolați social, evitând contactul cu alte persoane pentru a reduce riscul de infecții.

Pacienții cu GEPA au o calitate a vieții legată de sănătate redusă comparativ cu populația generală, cu scoruri mai scăzute în ceea ce privește sănătatea generală, funcționarea fizică, limitări în rolul emoțional, limitări în rolul fizic, funcționarea socială, sănătatea mintală, durerea corporală și vitalitatea.

Pacienții cu GEPA prezintă un curs al bolii recurent-remitent, cu o rată raportată a recidivelor de 20-30%, în ciuda tratamentului standard. Recidivele repetate sunt considerate a expune pacientul riscului de leziuni permanente ale țesuturilor și/sau organelor, secundar procesului de vasculită.

Atunci când apar recăderi, este necesară creșterea dozelor de tratament. Recăderile înseamnă simptome mai severe și afectare suplimentară de organ; până la 82% dintre pacienți prezintă o recădere într-un an sub tratamentul standard. Boala refractară este definită prin absența remisiunii în 6 luni, agravarea simptomelor și necesitatea unor doze mari de corticosteroizi orali.



Indicele de afectare a vasculitei (VDI) înregistrează leziunile organice legate de modificările cronice sau de sechelele apărute de la debutul vasculitei, fie ca urmare a bolii, a efectelor secundare ale tratamentului sau a altor comorbidități apărute după diagnosticul de vasculită. Scoruri VDI mai mari sunt asociate cu povara bolii și mortalitate și au fost raportate la pacienții mai vârstnici cu GEPA, la cei cu utilizare prelungită de corticosteroizi și la cei cu antecedente de recidivă a bolii.

Corticosteroizii sistemici, imunosupresoarele și agenții biologici (rituximab și mepolizumab) sunt recomandați în ghidurile de tratament pentru GEPA, mepolizumab fiind o terapie aprobată în acest context. Corticosteroizii sistemici și imunosupresoarele sunt utilizate pe scară largă pentru tratamentul pacienților cu GEPA, deși există dovezi limitate care să susțină eficacitatea acestora în această boală. Administrarea de corticosteroizi orali este asociată însă cu un profil semnificativ de reacții adverse, inclusiv diabet zaharat, boli cardiovasculare, osteoporoză, afecțiuni oculare, ulcer peptic, pneumonie și insuficiență renală.

Un obiectiv terapeutic esențial în tratamentul GEPA este inducerea și menținerea remisiunii, reducând în același timp povara corticosteroizilor și imunosupresoarelor, care sunt adesea asociate cu evenimente adverse semnificative, inclusiv toxicitate, și cu o rată ridicată a recidivelor. Rituximab are dovezi limitate care să susțină eficacitatea în GEPA, în special pentru controlul manifestărilor respiratorii și reducerea dependenței de corticosteroizi.

Un procent ridicat de pacienți cu GEPA tratați cu mepolizumab fie nu ating remisia, fie recidivează, cu reducerea limitată a dependenței de corticosteroizi.

Prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2024)7577 (final)/ 24.10.2024 de modificare a autorizației de comercializare a „Fasenra - benralizumab”, medicament de uz uman, acordată prin Decizia C(2018) 121(final), acesta a fost autorizat pentru indicația:

Fasenra este indicat ca terapie adăugată la pacienții adulți cu granulomatoză eozinofilică cu poliangită recurentă sau refractară, pe baza rezultatelor studiului D3253C00001 (MANDARA). Acesta a fost un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, cu grupuri paralele, controlat activ, de tip non-inferioritate, care a evaluat eficacitatea și siguranța benralizumab comparativ cu mepolizumab la pacienți cu GEPA tratați cu corticosteroizi, cu sau fără terapie imunosupresoare stabilă.

Benralizumab este un anticorp monoclonal (IgG1, kappa) anti-eozinofilic, umanizat afucozilat. El se leagă specific de subunitatea alfa a receptorului pentru interleukina 5 umană (IL-5R α). Receptorul pentru IL-5 este exprimat în mod specific pe suprafața eozinofilelor și bazofilelor. Absența fucozei din domeniul Fc al benralizumab are ca rezultat creșterea afinității pentru receptorii Fc γ RIII de pe celulele imune efectoare, așa cum sunt celulele natural killer (NK). Aceasta determină apoptoza eozinofilelor și bazofilelor prin procesul de accentuare a citotoxicității mediate celular dependentă de anticorpi (ADCC), reducând inflamația eozinofilică.

Eficacitate clinică

Granulomatoză eozinofilică cu poliangită (GEPA)

Eficacitatea benralizumab a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat, cu protocol dublu-orb, cu control activ, de non-inferioritate, cu durata de 52 de săptămâni, la pacienți cu vârsta de 18 ani și peste, cu GEPA. În total, 140 de pacienți au fost randomizați la benralizumab 30 mg sau la mepolizumab 300 mg administrate subcutanat la interval de 4 săptămâni. Pacienții incluși în studiu aveau istoric de boală recurentă sau refractară și aveau tratament cu doze stabile de CSO (CSO; prednisolon/prednison $\geq 7,5$ până la ≤ 50 mg/zi), cu sau fără tratament imunosupresor asociat în doze stabile (cu excepția ciclofosfamidei). Doza zilnică mediană de CSO la momentul inițial a fost de 10 mg și 36% dintre pacienți aveau tratament imunosupresor. Doza de CSO a fost redusă conform deciziei medicului investigator. **Au fost excluși din studiu pacienții cu manifestări active de GEPA care ar fi putut compromite funcția organelor sau pune viața în pericol.**

Obiectiv primar:

- Evaluarea durabilității răspunsului la tratamentul cu benralizumab comparativ cu mepolizumab la pacienți cu GEPA recidivantă sau refractară aflați sub tratament standard, măsurată prin proporția pacienților aflați în remisie la săptămânile 36 și 48.

Obiective secundare:

- Evaluarea eficacității benralizumab comparativ cu mepolizumab asupra duratei remisiunii clinice, definită ca durata cumulată (în săptămâni) în care pacientul se află în remisie.
- Evaluarea eficacității benralizumab comparativ cu mepolizumab asupra timpului până la prima recidivă.
- Evaluarea efectului benralizumab asupra dozei de corticosteroizi necesare în perioada săptămânilor 48-52, comparativ cu mepolizumab.
- Evaluarea beneficiului clinic al benralizumab comparativ cu mepolizumab.
- Evaluarea ratei anualizate a recidivelor la pacienții tratați cu benralizumab comparativ cu mepolizumab.
- Evaluarea proporției pacienților care au atins remisia în primele 24 de săptămâni și au menținut-o pe durata rămasă a perioadei de tratament dublu-orb, comparativ între cele două tratamente.
- Evaluarea unor măsuri suplimentare ale eficacității și ale stării de sănătate/calității vieții legate de sănătate la pacienții tratați cu benralizumab comparativ cu mepolizumab.
- Evaluarea siguranței și tolerabilității benralizumab comparativ cu mepolizumab.
- Evaluarea farmacocineticii și imunogenității benralizumab.

Obiective exploratorii:

- Evaluarea utilizării cumulative de corticosteroizi orali (CSO) ca răspuns la tratamentul cu benralizumab comparativ cu mepolizumab.
- Evaluarea efectului benralizumab comparativ cu mepolizumab asupra utilizării resurselor de sănătate asociate GEPA.
- Evaluarea efectului benralizumab comparativ cu mepolizumab asupra biomarkerilor inflamației.

- Evaluarea efectului benralizumab comparativ cu mepolizumab asupra biomarkerilor legați de mecanismul de acțiune, inflamația eozinofilică și patogeneza GEPA, precum și a predictorilor inițiali ai răspunsului la tratament.
- Caracterizarea experienței raportate de pacienți și a beneficiilor tratamentului cu benralizumab comparativ cu mepolizumab, prin interviuri cu pacienții.

Remisiune

Criteriul principal de evaluare a fost proporția pacienților la care a fost obținută remisiunea, definită prin Scorul Birmingham de activitate a vasculitei (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS)=0 (fără semne active de vasculită) plus o doză de prednisolon/prednison ≤ 4 mg/zi, atât în Săptămâna 36, cât și în Săptămâna 48 de studiu. Așa cum este prezentat în Tabelul 1, benralizumab a demonstrat noninferioritate față de mepolizumab pentru criteriul principal de evaluare. Rezultatele privind durata cumulată a remisiunii și pentru componentele remisiunii sunt, de asemenea, prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Remisiunea și componentele remisiunii în GEPA

	Remisiune (CSO ≤ 4 mg/zi + BVAS=0)		CSO ≤ 4 mg/zi		BVAS=0	
	Benra ^a N=70	Mepo ^b N=70	Benra ^a N=70	Mepo ^b N=70	Benra ^a N=70	Mepo ^b N=70
Pacienți cu remisiune atât în Săptămâna 36, cât și în Săptămâna 48						
Pacienți, n (%) ^c	40 (58)	40 (57)	42 (61)	41 (58)	58 (83)	59 (84)
Diferențe între ratele de remisiune (%) ^c (În 95%) (valoare p)	1,21 (-14,12, 16,53) (0,88) ^d		2,64 (-12,67, 17,95) (0,74) ^{d e}		-1,17 (-13,27, 10,94) (0,85) ^{d e}	
Durata cumulată a remisiunii pe parcursul a 52 de săptămâni, n (%)						
0 săptămâni ^f	9 (13)	15 (21)	9 (13)	12 (17)	0	0
>0 și <12 săptămâni	13 (19)	10 (14)	11 (16)	12 (17)	0	2 (3)
12 și <24 săptămâni	8 (11)	8 (11)	9 (13)	8 (11)	2 (3)	2 (3)
24 și <36 săptămâni	20 (29)	19 (27)	19 (27)	18 (26)	6 (9)	7 (10)
≥ 36 săptămâni	20 (29)	18 (26)	22 (31)	20 (29)	62 (89)	59 (84)

N=numărul de pacienți din analiză.

a. Benralizumab (Benra) 30 mg administrat la interval de 4 săptămâni.

- b. Mepolizumab (Mepo) 300 mg administrat la interval de 4 săptămâni.
- c. Procente ajustate conform modelului.
- d. Utilizat pentru testarea superiorității.
- e. Nu a fost testat formal într-o procedură prespecificată de testare pentru multiplicitate.
- f. Nu au obținut remisiune la niciun moment de evaluare.

Proporția pacienților care au obținut remisiune în timpul primelor 24 de săptămâni de tratament și au continuat să prezinte remisiune până în Săptămâna 52 a fost de 42% în grupul cu benralizumab și de 37% în grupul cu mepolizumab (diferența în ceea ce privește rata pacienților responsivi 5,54%, ÎI 95%: - 9,30, 20,37, valoare p nominală 0,46).

Utilizând o definiție alternativă pentru remisiune, cu BVAS= 0 plus prednisolon/prednison $\leq 7,5$ mg/zi, a fost observată eficacitate similară între grupuri pentru aceste criterii de evaluare.

Criteriul principal de remisiune a fost obținut în toate subgrupurile prespecificate în funcție de caracteristicile demografice și clinice inițiale.

Recurență

Rata de risc pentru timpul până la prima recurență a bolii (vasculită, astm bronșic sau rino-sinuzită) a fost 0,98 (ÎI 95%: 0,53, 1,82, valoare p nominală 0,95). Recurența a fost observată la 30% dintre pacienții tratați cu benralizumab și la 30% dintre pacienții tratați cu mepolizumab. Rata anualizată de recurență a fost 0,50 pentru pacienții tratați cu benralizumab versus 0,49 pentru pacienții tratați cu mepolizumab (raportul ratelor 1,03, ÎI 95%: 0,56, 1,90, valoare p nominală 0,93). Tipurile de recurență au fost similare în grupurile cu administrare de benralizumab sau mepolizumab.

Corticosteroizi cu administrare orală

Doza zilnică medie de CSO în timpul Săptămânilor 48 până la 52 este prezentată în Tabelul 2. Reducerea cu 100% a dozei de CSO a fost observată la 41% dintre pacienții tratați cu benralizumab comparativ cu 26% dintre pacienții tratați cu mepolizumab (diferență 15,69%, ÎI 95%: 0,67, 30,71, valoare p nominală 0,04).

Tabelul 2. Doza zilnică medie de corticosteroizi cu administrare orală în săptămânile 48-52 de tratament în GEPA

	Număr (%) de pacienți	
	Benralizumab ^a (N=70)	Mepolizumab ^b (N=70)
0 mg	29 (41)	19 (27)
>0 până la $\leq 4,0$ mg	19 (27)	30 (43)
>4,0 până la $\leq 7,5$ mg	15 (21)	13 (19)
>7,5 mg	7 (10)	8 (11)

N=numărul de pacienți din analiză.

- a. Benralizumab 30 mg administrat la interval de 4 săptămâni.
- b. Mepolizumab 300 mg administrat la interval de 4 săptămâni.

Chestionarul privind controlul astmului bronșic-6 (ACQ-6)

Modificarea medie a scorului ACQ-6 față de momentul inițial a fost -0,57 pentru benralizumab comparativ cu -0,61 pentru mepolizumab (diferență 0,05, IÎ 95%: -0,18, 0,27, valoare p nominală 0,67).

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță pentru benralizumab este similar în astmul bronșic și GEPA.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în timpul tratamentului astmului bronșic sunt cefaleea (8%) și faringita (3%). Cea mai frecvent raportată reacție adversă în GEPA este cefaleea (17%). Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică de severitate variabilă pentru benralizumab.

Concluzii

În ceea ce privește criteriul principal de evaluare (proporția pacienților care au atins remisia principală atât la săptămânile 36 și 48), benralizumab a fost non-inferior față de mepolizumab, fapt demonstrat prin limita inferioară a intervalului de încredere de 95%, situată mult peste marginea clinică prestabilită de non-inferioritate de -25% pentru diferența ratei de remisie (1,21; IC 95% [-14,11; 16,53]) la ambele momente (săptămânile 36 și 48).

Folosind o metodă indirectă pentru a compensa absența unui braț placebo în studiul MANDARA, s-a demonstrat că o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu benralizumab a atins remisia la săptămânile 36 și 48 comparativ cu controlul placebo din studiul MIRRA (un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat mepolizumab asociat cu corticosteroizi orali (cu sau fără imunosupresoare) cu placebo asociat cu corticosteroizi orali (cu sau fără imunosupresoare)). Analiza criteriului principal a fost susținută suplimentar de rezultatele obținute în subgrupuri predefinite de pacienți (inclusiv vârstă, sex, regiune, număr de eozinofile la momentul inițial, IMC, durata de la diagnosticul GEPA, doza de CSO la momentul inițial, scorul VDI, terapia imunosupresoare la momentul inițial, rasă, status ANCA – istoric sau pozitiv la momentul inițial), care au atins remisia la săptămânile 36 și 48.

Pe baza rezultatelor privind eficacitatea benralizumab comparativ cu mepolizumab în ceea ce privește criteriile secundare relevante clinic, s-a observat o diferență marcată între cele două grupuri în ceea ce privește efectul asupra dozei medii zilnice de CSO utilizate în perioada săptămânilor 48-52. O reducere de 100% a dozei medii zilnice de CSO a fost observată la un procent semnificativ statistic mai mare de pacienți tratați cu benralizumab comparativ cu mepolizumab. În plus, reduceri de cel puțin 50% ale dozei medii zilnice de CSO au fost observate la proporții numerice mai mari de pacienți tratați cu benralizumab comparativ cu mepolizumab (n (%): 59 (84,7) vs. 52 (73,9)).

Analiza criteriilor secundare a arătat că benralizumab nu a demonstrat o eficacitate superioară față de mepolizumab în GEPA. Totuși, un efect terapeutic mai mare pentru benralizumab a fost observat în ceea ce privește doza medie zilnică de CSO utilizată în perioada săptămânilor 48-52: o reducere de 100% a dozei medii zilnice de CSO a fost observată la un procent semnificativ statistic mai mare de pacienți tratați cu benralizumab (41,4%) comparativ cu mepolizumab (25,7%). Reduceri de cel puțin 50% ale dozei medii zilnice de CSO au fost observate la proporții numerice

mai mari de pacienți tratați cu benralizumab. Proporția pacienților care au atins o doză medie zilnică de CSO ≤ 4 mg/zi a fost similară în cele două grupuri (68,6% pentru benralizumab vs. 70,0% pentru mepolizumab).

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Nu este aplicabil.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Pe baza datelor din studiul MANDARA și a comparațiilor indirecte cu studiul MIRRA, DCI Benralizumab îndeplinește criteriul de evaluare 4.2 litera b), referitor la menținerea remisiunii sau încetinirea evoluției bolii pe o perioadă mai mare de 3 luni, în tratamentul granulomatozei eozinofilice cu poliangită recurentă sau refractară. GEPA este o boală rară, cu evoluție cronică, caracterizată prin recăderi frecvente și necesar continuu de corticosteroizi orali, care sunt asociați cu toxicitate cumulativă semnificativă. În acest context, menținerea controlului bolii și reducerea dependenței de corticosteroizi reprezintă obiective clinice relevante, direct asociate cu încetinirea progresiei către forme mai severe de boală.

Studiul MANDARA, randomizat, dublu-orb, de non-inferioritate, cu un total de 140 de pacienți randomizați, a demonstrat că benralizumab este non-inferior față de mepolizumab în ceea ce privește menținerea remisiunii definite prin BVAS= 0 și o doză de corticosteroizi orali ≤ 4 mg/zi, evaluată la săptămânile 36 și 48. Rezultatele au arătat că benralizumab nu este inferior mepolizumabului, cu o rată ajustată de remisiune de 57,7% pentru benralizumab și 56,5% pentru mepolizumab.

În plus, datele secundare arată o reducere relevantă a necesarului de corticosteroizi, inclusiv o proporție mai mare de pacienți care au întrerupt complet terapia corticosteroidă (41% vs 26%), ceea ce sugerează un control mai bun al bolii și o reducere a activității inflamatorii pe termen lung.

În absența unor dovezi directe care să compare benralizumab asociat cu tratamentul standard față de tratamentul standard în monoterapie, a fost realizată o comparație indirectă între rezultatele studiului MANDARA cu cele ale studiului MIRRA. Studiul MIRRA, un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a comparat mepolizumab asociat cu corticosteroizi orali (cu sau fără imunosupresoare) cu placebo asociat cu corticosteroizi orali (cu sau fără imunosupresoare). Studiul MIRRA a inclus 136 de pacienți adulți cu granulomatoza eozinofilică cu poliangită recurentă sau refractară. Pacienții cu forme severe (cu afectare de organ sau risc vital) au fost excluși. Durata studiului a fost de un an, iar unul dintre obiectivele principale a fost proporția pacienților aflați în remisiune atât la săptămâna 36, cât și la săptămâna 48. Analiza a arătat că adăugarea benralizumab la tratamentul standard

crește semnificativ statistic proporția pacienților aflați în remisiune la săptămânile 36 și 48, cu o valoare OR de 17,75 (ÎI 95%: 3,33–94,67).

Prin urmare, cumulul de dovezi arată că benralizumab contribuie la menținerea remisiunii clinice pe perioade extinse, mai mari de 3 luni, cu reducerea expunerii la corticosteroizi și cu potențial de stabilizare a evoluției bolii.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Granulomatoză eozinofilică cu poliangeită este definită conform OrphaNet (ORPHA 183) ca o vasculită sistemică rară a vaselor mici, caracterizată prin asocierea de astm bronșic, eozinofilie sanguină și tisulară, având o prevalență estimată de doar 1-9 cazuri la 100.000 de persoane. Conform informațiilor prevăzute pe website-ul OrphaNet, prevalența în Europa variază între 1/70.000-100.000 de persoane. Prin urmare, aceasta se încadrează în categoria bolilor rare, definite în Uniunea Europeană ca afecțiuni care afectează mai puțin de 5 din 10.000 de persoane.

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP Fasentra, doza recomandată este 30 mg de benralizumab, administrată prin injecție subcutanată, la interval de 4 săptămâni

Costul terapiei cu Fasentra 30 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut pentru o perioadă de 12 luni= 13 administrări x PAM= 13 x 10.195,35 lei= 132.539,55 lei.

5. PUNCTAJ

Pentru DCI BENRALIZUMABUM nu a fost identificat în Lista medicamentelor rambursate un medicament care să respecte definiția comparatorului conform prevederilor din Anexa nr. 1, Art.1, punctul c) din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia

cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată.

Comparatorul relevant ar putea fi DCI mepolizumab, care are indicație terapeutică similară și care a fost utilizat ca și comparator activ în studiul pivotal MANDARA, însă acesta nu este inclus în HG nr.720/2008, pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate.

În acest context, DCI BENRALIZUMABUM întrunește criteriile de evaluare prevăzute în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare.	0
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau	

<i>b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni</i>	10
<i>4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale</i>	10
Total	60

6. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI BENRALIZUMABUM și DC Fasentra 30 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**, pentru indicația „Fasentra este indicat ca terapie adăugată la pacienții adulți cu granulomatoză eozinofilică cu poliangită recurentă sau refractară”, **îtrunește punctajul de includere condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G17 Colagenoze majore (lupus eritematos sistemic, sclerodermie, poli/dermatomiozită, vasculite sistemice).**

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI BENRALIZUMABUM și DC Fasentra 30 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**, pentru indicația „Fasentra este indicat ca terapie adăugată la pacienții adulți cu granulomatoză eozinofilică cu poliangită recurentă sau refractară”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Fasentra, INN-benralizumab
- 2.HAS FASENRA 30 mg,
3. NICE Benralizumab for treating relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis



4. IQWIG https://www.iqwig.de/download/a24-113_benralizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf

5. G-BA Beschluss

6. EPAR FASENRA, INN-benralizumab

7. Decizia dec 164205 ro.pdf

8. ORPHANET <https://www.orpha.net/en/disease>

Raport finalizat în data de: 27.03.2026

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei