AESTIMO

Analiza Kliniczna

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

[redacted]

Wersja 1.1

Kraków 2021

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: http://www.aestimo.eu
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.
[redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 29 stycznia 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów 17
Streszczenie 21
ANALIZA KLINICZNA 53
1 Cel opracowania 54
2 Metodyka 54
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych 54
2.1.1 Źródła danych pierwotnych 55
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych 55
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych 57
2.1.4 Źródła danych wtórnych 58
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych 59
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych 59
2.2 Ocena bezpieczeństwa 59
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników 60
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych 60
2.5 Analiza statystyczna 60
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych 62
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 64
5 Ocena w łącznej populacji programu lekowego (obecnie objętej refundacją i wnioskowanej) 68
5.1 Benralizumab + SoC vs PBO + SoC – badanie RCT (*ANDHI*) 68
5.1.1 Opis metodyki włączonych badań 68
5.1.2 Charakterystyka włączonej populacji 73
5.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania 73
5.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych 78
5.1.2.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej 80
5.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 88
5.1.4 Skuteczność kliniczna 90
5.1.4.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy (AER) 92
5.1.4.2 Jakość życia – kwestionariusz SGRQ 97
5.1.4.3 Klinicznie istotna poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ 101

5.1.4.4 Kontrola objawów choroby – kwestionariusz ACQ-6 ... 103
5.1.4.5 Klinicznie istotna poprawa wyniku kwestionariusza ACQ-6 ... 107
5.1.4.6 FEV_1 ... 107
5.1.4.7 PEF ... 111
5.1.4.8 Skala CGI-C i PGI-C ... 111
5.1.4.9 Kwestionariusz PSIA ... 115
5.1.4.10 Kwestionariusz SNOT-22 ... 119
5.1.4.11 Klinicznie istotna odpowiedź wg kwestionariusza SNOT-22 ... 120
5.1.4.12 Kompleksowa odpowiedź (*comprehensive response*) ... 120
5.1.5 Bezpieczeństwo ... 121
5.1.5.1 Zdarzenia niepożądane ... 122
5.1.5.2 AEs wg klasyfikacji układów i narządów ... 123
5.1.5.3 AEs raportowane u ≥5% pacjentów z grupy benralizumabu + SoC ... 124
5.1.5.4 Zdarzenia nadwrażliwości w trakcie leczenia ... 125
5.2 Rzeczywista praktyka kliniczna – badanie Padilla-Galo 2020 ... 127
5.2.1 Opis metodyki ... 127
5.2.2 Charakterystyka włączonej populacji ... 128
5.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania wraz z oceną wiarygodności zewnętrznej ... 128
5.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych ... 131
5.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ... 134
5.2.4 Skuteczność kliniczna ... 135
5.2.4.1 Analizy w podgrupach ... 137
5.2.5 Bezpieczeństwo ... 139
6 Benralizumab + SoC vs PBO + SoC w populacji docelowej – nieopublikowane dane dla podgrup badań RCT (*CALIMA, SIROCCO, ZONDA, ANDHI*) ... 140
6.1.1 Charakterystyka ocenianych podgrup ... 141
6.1.2 Skuteczność kliniczna ... 145
[redacted] ... 145
[redacted] ... 145
[redacted] ... 147
[redacted] ... 149

[redacted] 150
[redacted] 152
[redacted] 153
[redacted] 155
[redacted] 155
[redacted] 156
[redacted] 158
[redacted] 159
[redacted] 161
[redacted] 161
[redacted] 162
[redacted] 163
[redacted] 164
[redacted] 165
[redacted] 166
[redacted] 167

7 Benralizumab + SoC vs PBO + SoC w populacji ogólnej – faza podstawa RCT (*CALIMA, SIROCCO, ZONDA*) 169

7.1 Opis metodyki włączonych badań 169

7.2 Charakterystyka włączonej populacji 182

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania 182

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych 192

7.2.2.1 Wyjściowa charakterystyka populacji ogólnych włączonych badań oraz podgrup z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150/µl 192

7.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka populacji podgrup populacji włączonych badań z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl i < 300/µl 200

7.2.2.3 Wyjściowa charakterystyka w połączonej populacji badań *CALIMA* i *SIROCCO* 205

7.2.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej 207

7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 228

7.4 Skuteczność kliniczna 231
7.4.1 Ocena zaostrzeń astmy 236
7.4.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy 236
7.4.1.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy związanych z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją 239
7.4.1.3 Odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem astmy po randomizacji 240
7.4.1.4 Czas do pierwszego zaostrzenia astmy 241
7.4.1.5 Czas do pierwszego zaostrzenia astmy związanego z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją 242
7.4.2 Ocena zużycia doustnych kortykosteroidów 242
7.4.2.1 Zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów 242
7.4.2.2 Liczba pacjentów z określonym zmniejszeniem dawki doustnych kortykosteroidów 243
7.4.3 Ocena parametrów czynności płuc 245
7.4.3.1 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela 245
7.4.3.2 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) po podaniu leków rozkurczających oskrzela 248
7.4.3.3 Zmiana wartości natężonej pojemności życiowej (FVC) po podaniu leków rozkurczających oskrzela 249
7.4.3.4 Zmiana natężonego przepływu wydechowego FEF_{25-75} 250
7.4.3.5 Odwracalność obturacji 251
7.4.3.6 Zmiana szczytowego przepływu wydechowego PEF 252
7.4.4 Ocena objawów astmy 253
7.4.4.1 Łączny wynik oceny objawów astmy 253
7.4.4.2 Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6 256
7.4.5 Punkty końcowe oceniane samodzielnie przez pacjenta (PROs) 259
7.4.5.1 Ocena codziennej aktywności i zmęczenia 259
7.4.5.2 Ocena użycia dodatkowego leczenia ratunkowego 261
7.4.6 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ 264
7.5 Bezpieczeństwo 265
7.5.1 Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane (AEs) 266
7.5.1.1 AEs związane z leczeniem 268

7.5.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia 269
7.5.3 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) 271
7.5.3.1 Jakiekolwiek SAEs 271
7.5.3.2 SAEs związane z leczeniem 273
7.5.3.3 SAEs prowadzące do zakończenia leczenia 274
7.5.3.4 SAEs związane z pogorszeniem astmy 274
7.5.4 AEs prowadzące do zgonu 275
7.5.5 Reakcje w miejscu podania 277
7.5.6 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością 279
7.5.6.1 Jakiekolwiek ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością 279
7.5.6.2 Poszczególne reakcje ogólnoustrojowe związane z nadwrażliwością 281
7.5.6.2.1 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością powiązane z leczeniem ... 282
7.5.7 Immunogenność 283
7.5.8 Poszczególne AEs 286
7.5.8.1 Ocena z metaanalizą 286
7.5.8.2 Ocena bez metaanalizy 300
8 Benralizumab – ocena długookresowa RCT (*BORA*) 303
8.1 Opis metodyki włączonych badań 303
8.2 Charakterystyka włączonej populacji 308
8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania 308
8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych 312
8.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 317
8.4 Ocena długookresowa: faza wydłużona badań podstawowych – próba BORA 319
8.4.1 Skuteczność kliniczna 319
8.4.1.1 Ocena zaostrzeń astmy 319
8.4.1.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy 319
8.4.1.1.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadząca do wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym 320
8.4.1.1.3 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji 321
8.4.1.2 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela 322
8.4.1.3 Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6 325

8.4.1.4 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ 327
8.4.1.5 Ocena zużycia doustnych kortykosteroidów 329
8.4.1 Bezpieczeństwo 331
8.4.1.1 Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane (AEs) 332
8.4.1.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia 332
8.4.1.3 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) 332
8.4.1.3.1 Jakiekolwiek SAEs 332
8.4.1.3.2 SAEs związane z leczeniem 333
8.4.1.3.3 Poszczególne SAEs 333
8.4.1.4 AEs prowadzące do zgonu 334
8.4.1.5 Reakcje w miejscu podania 334
8.4.1.6 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością 335
8.4.1.7 Immunogenność 335
8.4.1.8 Poszczególne AEs 337
8.5 Ocena długookresowa: analizy zintegrowane badań podstawowych i fazy wydłużonej 337
8.5.1 Skuteczność kliniczna 337
8.5.1.1 Ocena zaostrzeń astmy 337
8.5.1.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy 337
8.5.1.1.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadząca do wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacji 339
8.5.1.1.3 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji 340
8.5.1.2 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela 341
8.5.1.3 Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6 342
8.5.1.4 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ 343
8.5.1.5 Ocena zużycia doustnych kortykosteroidów 344
8.5.2 Bezpieczeństwo 346
8.5.2.1 Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane (AEs) 347
8.5.2.1.1 Jakiekolwiek AEs – ocena wyników z suplementów publikacji 348
8.5.2.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia 349
8.5.2.2.1 AEs prowadzące do zakończenia leczenia – ocena wyników z suplementów publikacji 350

8.5.2.3 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) ... 351
8.5.2.3.1 Jakiekolwiek SAEs ... 351
8.5.2.3.2 Jakiekolwiek SAEs – ocena wyników z suplementów publikacji ... 351
8.5.2.3.3 SAEs związane z leczeniem ... 353
8.5.2.3.4 SAEs związane z zakażeniami ... 353
8.5.2.3.5 Poszczególne SAEs ... 353
8.5.2.4 AEs prowadzące do zgonu ... 354
8.5.2.4.1 AEs prowadzące do zgonu – ocena wyników z suplementów publikacji ... 355
8.5.2.5 Reakcje w miejscu podania ... 355
8.5.2.6 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością ... 356
8.5.2.7 Immunogenność ... 356
8.5.2.8 Poszczególne AEs ... 358
9 Benralizumab vs omalizumab – porównanie pośrednie ... 360
9.1 Zakres analiz ... 360
9.2 Opis metodyki włączonych badań ... 362
9.3 Charakterystyka włączonej populacji ... 375
9.3.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania ... 375
9.3.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych ... 390
9.4 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ... 398
9.5 Skuteczność kliniczna ... 402
9.5.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy ... 403
9.5.1.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS ... 403
9.5.1.2 BEN w populacji < 300 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS ... 404
9.5.1.3 BEN w populacji kwalifikującej się do leczenia omalizumabem (dane z *Chipps 2018*) vs OMA 404
9.5.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji ... 405
9.5.2.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS ... 405
9.5.3 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela ... 406
9.5.3.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS ... 406
9.5.3.2 BEN w populacji < 300 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS ... 407

9.5.3.3 BEN w populacji kwalifikującej się do leczenia omalizumabem (dane z Chipps 2018) vs OMA 408
9.5.4 Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ 409
9.5.4.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS 409
9.5.4.2 BEN w populacji < 300 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS 409
9.5.4.3 BEN w populacji kwalifikującej się do leczenia omalizumabem (dane z *Chipps 2018*) vs OMA 410
9.5.5 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ 411
9.5.5.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS 411
9.5.5.2 BEN w populacji kwalifikującej się do leczenia omalizumabem (dane z *Chipps 2018*) vs OMA 412
9.5.6 Zmniejszenie zużycia doustnych kortykosteroidów 413
9.5.6.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS 413
9.5.7 Zakończenie terapii doustnymi kortykosteroidami 414
9.5.7.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS 414
9.6 Bezpieczeństwo 415
9.6.1 Zdarzenia niepożądane ogółem 416
9.6.2 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane 416
9.6.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 417
9.6.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu 418
9.6.5 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych 418
9.6.6 Ból głowy 419
9.6.7 Zapalenie (ból) gardła 420
9.6.8 Reakcje w miejscu iniekcji 420
10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego 422
11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA 424
12 Badania w toku 426
13 Wyniki 431
14 Dyskusja 467
15 Ograniczenia przeprowadzonej analizy 474
16 Wnioski końcowe 481
17 Załączniki 483

17.1 Wyniki oceny benralizumabu podawanego co 4 tygodnie 483
17.1.1 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych – grupy BEN Q4W + SoC włączonych badań 483
17.1.2 Ocena benralizumabu w ramach podstawowych badań RCT 490
17.1.2.1 Ocena zaostrzeń astmy 490
17.1.2.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy związanych z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją 491
17.1.2.1.2 Odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem astmy po randomizacji 491
17.1.2.1.3 Czas do pierwszego zaostrzenia astmy 491
17.1.2.1.4 Czas do pierwszego zaostrzenia astmy związanego z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją 492
17.1.2.2 Ocena użycia doustnych kortykosteroidów 492
17.1.2.2.1 Zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów 492
17.1.2.2.2 Liczba pacjentów z określonym zmniejszeniem dawki doustnych kortykosteroidów 492
17.1.2.3 Ocena parametrów czynności płuc 493
17.1.2.3.1 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela 493
17.1.2.4 Ocena objawów astmy 495
17.1.2.4.1 Łączny wynik oceny objawów astmy 495
17.1.2.4.2 ACQ-6 496
17.1.2.5 Punkty końcowe oceniane samodzielnie przez pacjenta (PROs) 497
17.1.2.5.1 Ocena codziennej aktywności i zmęczenia 497
17.1.2.5.2 Ocena użycia dodatkowego leczenia ratunkowego 498
17.1.2.6 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ 499
17.1.2.7 Bezpieczeństwo 499
17.1.2.7.1 Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem 499
17.1.2.7.2 AEs związane z leczeniem 509
17.1.2.7.3 AEs prowadzące do zakończenia leczenia 510
17.1.2.7.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) 510
17.1.2.7.5 SAEs związane z leczeniem 511
17.1.2.7.6 SAEs prowadzące do zakończenia leczenia 511

17.1.2.7.7 AEs prowadzące do zgonu 512
17.1.2.7.8 Reakcje w miejscu podania 513
17.1.2.7.9 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością 513
17.1.2.7.10 Immunogenność 515
17.1.3 Ocena długookresowa: faza wydłużona badań podstawowych – próba BORA 517
17.1.3.1 Ocena zaostrzeń astmy 517
17.1.3.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy 517
17.1.3.1.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadząca do wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym 517
17.1.3.1.3 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji 518
17.1.3.2 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela 518
17.1.3.3 ACQ-6 519
17.1.3.4 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ 520
17.1.3.5 Ocena użycia doustnych kortykosteroidów 522
17.1.3.6 Bezpieczeństwo 523
17.1.3.6.1 Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem 523
17.1.3.6.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia 523
17.1.3.6.3 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) 523
17.1.3.6.4 SAEs związane z leczeniem 524
17.1.3.6.5 AEs prowadzące do zgonu 524
17.1.3.6.6 Reakcje w miejscu podania 524
17.1.3.6.7 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością 525
17.1.3.6.8 Immunogenność 526
17.1.4 Ocena długookresowa: analizy zintegrowane badań podstawowych i fazy wydłużonej 527
17.1.4.1 Ocena zaostrzeń astmy 527
17.1.4.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy 527
17.1.4.1.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadząca do wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacji 527
17.1.4.1.3 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji 528
17.1.4.2 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela 528

17.1.4.3 ACQ-6 529
17.1.4.4 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ 529
17.1.4.5 Ocena użycia doustnych kortykosteroidów 530
17.1.4.6 Bezpieczeństwo 530
17.1.4.6.1 Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem 530
17.1.4.6.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia 532
17.1.4.6.3 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) 533
17.1.4.6.4 SAEs związane z leczeniem 535
17.1.4.6.5 SAEs związane z zakażeniami 535
17.1.4.6.6 AEs prowadzące do zgonu 536
17.1.4.6.7 Reakcje w miejscu podania 536
17.1.4.6.8 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością 536
17.1.4.6.9 Immunogenność 538
17.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie 539
17.2.1 Narzędzie ROB2 539
17.2.2 Skala Jadad 544
17.2.3 Skala NICE 544
17.2.4 Skala NOS 545
17.2.5 Skala AMSTAR 2 547
17.2.6 Kwestionariusz ATC 554
17.2.7 Kwestionariusz ACQ 555
17.2.8 Kwestionariusz AQLQ 555
17.2.9 Kwestionariusz SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) 557
17.2.10 Kwestionariusz PSIA 558
17.2.11 Kwestionariusz SNOT-22 558
17.2.12 Skale CGI-C i PGI-C 558
17.3 Ocena analizowanych badań według narzędzia ROB 2 560
17.3.1 Ocena badania *CALIMA* 560
17.3.2 Ocena badania *SIROCCO* 569
17.3.3 Ocena badania *ZONDA* 577
17.3.1 Ocena badania ANDHI 587

17.3.2 Ocena badań włączonych do porównania pośredniego efektywności klinicznej benralizumabu i omalizumabu 589
17.3.2.1 Badanie Chanez 2010 589
17.3.2.2 Badanie ETOPA 591
17.3.2.3 Badanie EXALT 596
17.3.2.4 Badanie EXTRA 606
17.3.2.5 Badanie INNOVATE 608
17.3.2.6 Badanie QUALITX 613
17.3.2.7 Badanie Li 2020 617
17.4 Dodatkowe charakterystyki wyjściowe dla podgrup uwzględnianych w analizie nieopublikowanych danych 622
[redacted] 622
[redacted] 628
17.5 Wartości wyjściowe ocenianych parametrów dla podgrup uwzględnianych w analizie nieopublikowanych danych 633
[redacted] 633
[redacted] 634
17.6 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą 636
17.7 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa 637
17.8 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – badania dotyczące benralizumabu 639
17.9 Proces wyszukiwania badań dla omalizumabu 644
17.10 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – badania dotyczące omalizumabu 645
17.11 Przeglądy systematyczne włączone do raportu 649
17.12 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 649

17.13 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend ... 659
17.13.1 Badania dla benralizumabu ... 659
17.13.2 Badania dla omalizumabu ... 659
17.14 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu ... 661
17.14.1 Badania oceniające benralizumab ... 661
17.14.1.1 Badanie ANDHI ... 661
17.14.1.2 Badanie CALIMA ... 667
17.14.1.3 Badanie SIROCCO ... 675
17.14.1.4 Badanie ZONDA ... 683
17.14.1.5 Badanie BORA ... 689
17.14.1.6 Badanie Padilla-Galo 2020 ... 695
17.14.1.7 Badania analizy zintegrowanej prób SIROCCO, CALIMA, ZONDA oraz BORA ... 697
17.14.2 Badania oceniające omalizumab ... 704
17.14.2.1 Badanie Chanez 2010 ... 704
17.14.2.2 Badanie ETOPA ... 706
17.14.2.3 Badanie EXALT ... 708
17.14.2.4 Badanie EXTRA ... 711
17.14.2.5 Badanie INNOVATE ... 714
17.14.2.6 Badanie QUALITX ... 717
17.14.2.7 Badanie *Li 2020* ... 719
Wkład autorów w opracowanie raportu ... 723
Spis Tabel ... 724
Spis Wykresów ... 743
Piśmiennictwo ... 744

Wykaz skrótów

AATD	Niedobór alfa1-antytrypsyny (z ang. *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency*)
ACQ	Kwestionariusz oceniający kontrolę astmy (z ang. *Asthma Control Questionnaire*)
ACQ-6	*Asthma Control Questionnaire-6*
ACT	Test kontroli astmy (z ang. *Asthma Control Test*)
AER	Roczna częstość występowania zaostrzeń objawów astmy (z ang. *Annual Asthma Exacerbation Rate*)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. *Adverse Events*)
AKL	Anali Kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. *Alanine Transaminase*))
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APS	Wariant analizy wszystkich pacjentów (ang. *All Patients Analysis Set*)
AQLQ	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z astmą (z ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. *Aspartate Transaminase*)
ATS	*American Thoracic Society*
BD	Lek rozszerzający oskrzela (z ang. *Bronchodilator*)
bd.	Brak danych
BDP	Dipropionian beklometazonu
BEN	Benralizumab
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. *Body Mass Index*)
CGI-C	*Clinician Global Impression of Change*
CHMP	*EMA Committee for Medicinal Products for Human Use*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. *Confidence Interval*)
EBM	*Evidence Based Medicine*
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. *European Medicines Agency*)
EOS	Liczba eozynofili we krwi obwodowej
EOT	Faza zakończenia leczenia (z ang. *End Of Treatment*)
EPAR	*European Public Assessment Report*
ERS	*European Respiratory Society*
FAERS	*FDA Adverse Event Reporting System*
FAS	Wariant analizy pełnej oceny bezpieczeństwa (z ang. *Full Analysis Set*),
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. *Food And Drug Administration*)
FVC	Natężona pojemność życiowa (z ang. *Forced Vital Capacity*)

GETE	Całościowa ocena skuteczności leczenia (z ang. *Global Evaluations of Treatment Effectiveness*)
GGN	Górna granica normy
GINA	Światowa Inicjatywa Zwalczania Astmy (ang. *Global Initiative for Asthma*)
GKS	Glikokortykosteroidy systemowe
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. *Hepatitis B Virus*)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. *Human Immunodeficiency Virus*)
HR	Hazard względny (z ang. *Hazard Ratio*)
HTA	*Health Technology Assessment*
ICS	Wziewne kortykosteroidy (z ang. *Inhaled Corticosteroids*)
IL	Interleukina
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartylowy, przedział międzykwartylowy, rozstęp kwartylny (z ang. *Interquartile Range*)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Intention To Treat*)
IU	Jednostka międzynarodowa (ang. *International Unit*)
LABA	Długo działające leki będące agonistami receptorów β2-adrenergicznych (z ang. *Long Acting Beta Agonist*)
LSM	Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (z ang. *Least Square Mean*)
MCID	Minimalna klinicznie istotna różnica (z ang. *Minimal Clinically Important Difference*)
MD	Średnia różnica (z ang. *Mean Difference*)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Modified Intention To Treat*)
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. *Magnetic Resonance Imaging*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Niemożliwe do oceny (z ang. *Not Assessable*, *Not Evaluable*)
NAEPP	*National Asthma Expert Patient Programme*
nd.	Nie dotyczy
NHLBI	*National Heart, Lung and Blood Institute*
NHS	*National Health Service*
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Harm*)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Treat*)
NOS	*New Ottawa Scale*
NS	Nieistotne statystycznie

OAS	Wariant analizy uwzględniającej pacjentów otrzymujących OCS (ang. *oral corticosteroid analysis set*)
OCS	Doustne kortykosteroidy (z ang. *Oral Corticosteroids*)
OMA	Omalizumab
OR	Iloraz szans (z ang. *Odds Ratio*)
PBO	Placebo
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (z ang. *Peak Expiratory Flow*)
PGI-C	*Patient Global Impression of Change*
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
pITT	Populacja uwzględniona w ocenie skuteczności klinicznej (ang. *primary intention to treat*)
PP	Interwencja zgodna z protokołem (*per protocol*)
PRAC	*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
PROs	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (z ang. *Patient-Reported Outcomes*)
PS	Przegląd systematyczny
PSIA	*Predominant Symptom and Impairment Assessment*
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
QUOROM	*Quality of Reporting of Meta-analyses*
RB	Korzyść względna (z ang. *Relative Benefit*)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. *Randomized Controlled Trial*)
RD	Różnica ryzyka (z ang. *Risk Difference*)
ROB	*Risk of Bias*
RR	Ryzyko względne (z ang. *Relative Risk*)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie, rentgenogram
SAB	Krótko działający środek rozszerzający oskrzela (z ang. *Short-Acting Bronchodilator*)
SABA	Krótko działające β2-mimetyki (z ang. *Short Acting Beta Agonists*)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. *Serious Adverse Events*)
SCS	Kortykosteroidy ogólnoustrojowe (z ang. *Systemic Corticosteroids*)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. *Standard Deviation*)
SE	Błąd standardowy (z ang. *Standard Error*)
SGRQ	*St George's Respiratory Questionnaire*
SNOT-22	*Sino-Nasal Outcome Test-22*
SoC	Standardowe leczenie (ang. *Standard of Care*)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*)
TK	Tomografia komputerowa

UMC	Uppsala Monitoring Centre
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Fasenra (benralizumab) [redacted]

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny benralizumabu w docelowej populacji pacjentów.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii benralizumabem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja** (**P**, z ang. *population*)**:**
  - pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową [redacted]
- **Interwencja** (**I**, z ang. *Intervention*): benralizumab (+ SoC) podawany w zalecanym dawkowaniu według Charakterystyki Produktu Leczniczego: 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym podawane co 4 tygodnie w przypadku pierwszych 3 dawek, a następnie co 8 tygodni;
- **Komparatory** (**C**, z ang. *Comparison*):

- standardowe leczenie stosowane w przebiegu ciężkiej astmy oskrzelowej (SoC +/- placebo);
- omalizumab (+ SoC) w przypadku pacjentów spełniających jednocześnie kryteria leczenia benralizumabem oraz omalizumabem - celem wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator: badania porównujące omalizumab (+ SoC) versus SoC (+/- placebo);

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych** (**O**, z ang. *Outcome*): częstość zaostrzeń astmy, czynność płuc, objawy astmy i ich kontrola (ACQ, TASS, SNOT-22, PGI-C, CGI-C, PSIA, ACT), jakość życia (AQLQ, SGRQ), zużycie leków ratunkowych, konieczność stosowania doustnych glikokortykosteroidów, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań** (**S**, z ang. *Study*):
  - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych;
  - W ramach porównania pośredniego: badania RCT w formie pełnotekstowej;
  - przeglądy systematyczne oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo benralizumabu w leczeniu docelowej populacji chorych;

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

W celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania benralizumabu w leczeniu dorosłych chorych z ciężką astmą eozynofilową, przyjmujących przewlekle doustne glikokortykosteroidy charakteryzujących się wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl we krwi, wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych w bazach danych Pubmed, Embase oraz Cochrane. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano 4 duże pierwotne badania kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo benralizumabu w porównaniu ze standardowym leczeniem astmy: próby *SIROCCO* (publikacja *Bleecker 2016*), *CALIMA* (publikacja *FitzGerald 2016*), *ZONDA* (publikacja *Nair 2017*) oraz *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*), a także badanie *BORA* (publikacja *Busse 2018*), które stanowiło fazę wydłużoną badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*. Dodatkowo, odnaleziono 6 publikacji prezentujących dodatkowe analizy dla badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*: *Bleecker 2018*, *Chipps 2018*, *O'Quinn 2019*, *FitzGerald 2018*, *Goldman 2017* oraz *Mathur 2020,* a także 2 publikacje w których przedstawiono zintegrowane analizy badań podstawowych oraz ich fazy wydłużonej (publikacja *Bourdin 2019* oraz *FitzGerald 2019*). W wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych zidentyfikowano również doniesienie *Lugogo 2018*, prezentujące dodatkowe wyniki do badania *ZONDA*, oraz doniesienia *Canonica 2020* oraz

Kreindler 2020. Odnalezione badania pozwoliły na analizę skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w różnych podgrupach, zbliżonych do poszukiwanej populacji docelowej, natomiast informacje odnośnie skuteczności leku w populacji w pełni zgodnej z poszukiwaną uzyskano od producenta leku (AstraZeneca) i zostały przedstawione w ramach osobnej oceny. Uzyskane materiały prezentowały wyniki skuteczności benralizumabu w populacji dorosłych chorych, otrzymujących wysokie dawki ICS/LABA, z eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, u chorych którzy otrzymywali wyjściowo doustne glikokortykosteroidy (OCS), a także w tej populacji bez względu na wyjściowe stosowanie OCS, na podstawie danych z badań *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA* oraz *ANDHI*.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących benralizumab z omalizumabem w ramach populacji ogólnej jak również docelowej, dlatego zaplanowano wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (standardowe leczenie astmy/placebo). W wyniku dodatkowego przeglądu ukierunkowanego na badania RCT porównujące omalizumab z placebo/standardowym leczeniem, zidentyfikowano 7 badań klinicznych: *Chanez 2010*, *ETOPA* (*Ayres 2004*, *Niven 2008*), *EXALT* (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*), *EXTRA* (*Hanania 2011*, *Hanania 2013*), *INNOVATE* (*Humbert 2005*, *Humbert 2008*), *Li 2020* (*Li 2016*, *Li 2020*) oraz *QUALITX* (*Rubin 2012*). Badania te oceniały ogólną populację chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem (nie odnaleziono w nich danych dotyczących populacji kwalifikującej się jednocześnie do benralizumabu oraz omalizumab), więc pozwoliły na porównanie benralizumabu z omalizumabem jedynie w ramach szerszej populacji, co może stanowić ograniczenie tego porównania.

W ramach analizy zaplanowano włączenie przeglądów systematycznych celowanych na ocenę benralizumabu Q8W w populacji chorych z ciężką astmą eozynofilową z liczbą eozynofili we krwi obwodowej 150-350 komórek/µl, przyjmujących przewlekle doustne kortykosteroidy, ale biorąc pod uwagę sposób prezentacji wyników badań klinicznych ostatecznie poszukiwano opracowania wtórne opisujące populację z eozynofilią 150-300 komórek/µl lub ≥ 150 komórek/µl bądź < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl (wymagane było zestawienie wyników w tych dwóch ostatnich podgrupach). Dodatkowo w obrębie tych podgrup poszukiwano informacji o podgrupie przewlekle stosującej doustne kortykosteroidy. Nie włączano przy tym opracowań wtórnych, w których rezultaty wyżej wymienionych analiz nie stanowiły głównego celu, a były tylko wspomniane przy okazji w ich treści bądź wynikały z ogólnej charakterystyki pacjentów w uwzględnionych w nich badaniach dotyczących benralizumabu. Ogółem, nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego który spełniłby powyższe kryteria, odnaleziono jednak kilka opracowań wtórnych które oceniały badania porównujące benralizumab ze standardowym leczeniem stosowanym w astmie ciężkiej i próby te potwierdziły, że obecnie badania *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA* oraz *BORA* są jedynymi opublikowanymi próbami w których oceniano benralizumab i część populacji włączonej stanowią pacjenci z eozynofilią < 350 komórek/µl, otrzymujący wyjściowo doustne glikokortykosteroidy.

Ocena w łącznej populacji programu lekowego (obecnie objętej refundacją i wnioskowanej)

Odnaleziono dwa badania (eksperymentalna próba *ANDHI* i opisujące rzeczywistą praktykę kliniczna badanie *Padilla-Galo 2020*), których populacje uznano za zbliżone dla łącznej

populacji nowego programu lekowego po poszerzeniu, która będzie otrzymywać benralizumab (z eozynofilią ≥ 350 komórek/µl, oraz z eozynofilią w zakresie 150-350 komórek/µl, którzy stosują przewlekle doustne glikokortykosteroidy). Niemniej w badaniu *ANDHI* uwzględniono chorych z eozynofilią ≥ 300, lub chorych z eozynofilią w zakresie 150-300, gdy jednocześnie spełniali jeden z dodatkowych kryteriów, w tym przewlekłe stosowanie OCS – a więc nie wszyscy pacjenci z mniejszą eozynofilią otrzymywali przewlekle OCS, dodatkowo progi odcięcia niższej eozynofili były nieco inne niż w programie (300 zamiast 350). Niemniej jednak, na podstawie danych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny można ustalić, że 67% wszystkich pacjentów badania spełniało kryteria nowego, łącznego programu lekowego. Z kolei w badaniu obserwacyjnym *Padilla-Galo 2020* jedynym ograniczeniem były progi eozynofilii inne niż w programie (300 vs 350) – uwzględniono w nim chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, lub 150-300 komórek/µl i stosujących przewlekle OCS. Pomimo tych ograniczeń, populacje obu badań w znacznym stopniu odpowiadają łącznej populacji chorych w poszerzonym programie lekowym, dlatego zostały uznane za reprezentatywne dla tej populacji.

Benralizumab + SoC vs PBO + SoC – badanie RCT (*ANDHI*)

Badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*, doniesienia konferencyjne *Kreindler 2020* i *Canonica 2020*) było wieloośrodkowym badaniem III fazy z randomizacją , kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, gdzie oceniano benralizumab w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej w populacji zbliżonej do populacji nowego programu lekowego (po rozszerzeniu o kryterium eozynofili 150-349 komórek/µl z przewlekłym stosowaniem OCS). W badaniu uwzględniono dorosłych chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą (≥2 zaostrzenia w ciągu roku poprzedzającego kwalifikację, pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów wraz z dodatkowym leczeniem kontrolującym astmę) i eozynofilią ≥ 150 komórek/µl (≥ 300 komórek/µl lub ≥ 150 komórek/µl przy jednoczesnym spełnieniu jednego z dodatkowych kryteriów, w tym przewlekłego stosowania OCS). Chorych poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej benralizumab 30 mg co 8 tygodni dodany do standardowego leczenia (BEN Q8W + SoC) lub placebo dodanego do standardowego leczenia (PBO + SoC), przez 24 tygodnie.

Badanie *ANDHI* było dużą próbą kliniczną, ocenie poddano łącznie 656 chorych: 427 chorych w grupie benralizumabu + SoC oraz 229 w grupie placebo + SoC. Skuteczność (w tym ocenę PROs) i bezpieczeństwo terapii oceniano w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisanego leczenia (mITT). Sponsorem badania była firma AstraZeneca.

Badanie zostało zaprojektowane, by z wystarczającą mocą statystyczną móc wykazać różnice w ocenie głównego punktu końcowego (roczna częstość zaostrzeń astmy), a także w ocenie kluczowego dodatkowego punktu końcowego – oceny zmiany wyniku skali SGRQ.

Skuteczność kliniczna

Roczna częstość zaostrzeń astmy (AER) w grupie BEN Q8W + SoC uległa istotnej statystycznie redukcji w czasie 24 tygodni leczenia w porównaniu do placebo + SoC o 49%, z 1,86 w grupie placebo + SoC do 0,94 w grupie benralizumabu + SoC: **RR = 0,51 (95% CI: 0,39; 0,65), p < 0,0001 (*rate ratio*).** Efekt leczenia benralizumabem + SoC wskazywał na istotną statystycznie różnicę częstości równą -0,92 zaostrzenia na rok wobec

placebo + SoC (p < 0,0001). **Czas do pierwszego zaostrzenia astmy** był dłuższy w grupie benralizumabu + SoC , na co wskazuje mniejsze o 48% ryzyko zaostrzenia astmy w porównaniu do placebo + SoC: **HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,67), p < 0,0001**. W trakcie 24-tygodniowej obserwacji zaostrzenia astmy wystąpiły u 29% chorych w grupie benralizumabu + SoC i 47% chorych z grupy placebo + SoC.

Wyniki dotyczące stosunku częstości (*rate ratio*) AER w grupie benralizumabu + SoC vs placebo + SoC w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk odczytano z wykresu w publikacji *Harrison 2020* co zmniejsza ich wiarygodność. Dla każdej wyróżnionej podgrupy stosunek częstości AER wskazywał na korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. W przypadku liczby eozynofilów w momencie skryningu benralizumab + SoC okazał się istotnie lepszy niż placebo + SoC w podgrupie chorych ≥ 300/µl, RR = 0,40 (95% CI: 0,30; 0,56), natomiast w podgrupie z liczbą eozynofili ≥ 150/µl do < 300/µl również zaobserwowano większą korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC (wobec placebo + SoC), wyniki są spójne z podgrupą ≥ 300/µl jednak ze względu na małą liczebność podgrupy wynik utracił istotność statystyczną, RR = 0,86 (95% CI: 0,54; 1,41). W podgrupie chorych stosujących doustne kortykosteroidy wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. Oszacowany stosunek częstości AER w tej podgrupie, RR = 0,44 (95% CI: 0,25; 0,77), był liczbowo lepszy niż w podgrupie chorych nie stosujących OCS w momencie skryningu, RR = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,71). W publikacji *Harrison 2020* nie przedstawiono wyników badania *ANDHI* w docelowej podgrupie chorych (z niską eozynofilią u osób stosujących doustne kortykosteroidy). [redacted]

[redacted]

Efekt leczenia benralizumabem + SoC był istotnie statystycznie lepszy niż placebo + SoC i zbliżony do wyniku w podgrupie chorych stosujących OCS.

W trakcie całego 24-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu *ANDHI* zaobserwowano istotną poprawę wyniku kwestionariusza SGRQ. Średnia zmiana w 24 tygodniu pomiędzy benralizumabem + SoC a placebo + SoC wyniosła **-8,11 (95% CI: -11.41; -4,82), p < 0,0001 – zmiana była istotna klinicznie i istotna statystycznie**. Poprawa widoczna była od 4 tygodnia (pierwszy pomiar) do końca okresu obserwacji, z największą różnicą widoczną w 24 tygodniu.

Wyniki dotyczące średniej różnicy wyniku kwestionariusza SGRQ w grupie benralizumabu + SoC vs placebo + SoC w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk odczytano z wykresu w publikacji *Harrison 2020* co zmniejsza ich wiarygodność. Dla każdej wyróżnionej podgrupy średnia różnica między grupami wskazywała na korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. W przypadku liczby eozynofilów w momencie skryningu benralizumab + SoC okazał się istotnie lepszy niż placebo + SoC w podgrupie chorych ≥ 300/µl, MD = -9,60 (95% CI: -12,67; -6,67), natomiast w podgrupie z liczbą eozynofili ≥ 150/µl do < 300/µl również zaobserwowano większą korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC (wobec placebo + SoC) µl jednak wynik utracił istotność statystyczną, MD = -1,47 (95% CI: -6,27; 3,33). W podgrupie chorych

stosujących doustne kortykosteroidy wykazano istotną statystycznie i klinicznie korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC: MD = -9,73 (95% CI: -15,33; -3,60), podobnie w podgrupie chorych nie stosujących OCS w momencie skryningu: MD = -6,80 (95% CI: -9,33; -3,87). [redacted] Efekt leczenia benralizumabem + SoC, choć nieistotny statystycznie, był lepszy niż placebo + SoC i zbliżony do wyniku w podgrupie chorych stosujących OCS. Była to różnica istotna klinicznie.

W grupie benralizumabu + SoC 80% pacjentów uzyskało **klinicznie istotną poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ (MCID ≥ 4) w EOT**, w porównaniu do 68% chorych w grupie placebo + SoC . Szansa wystąpienia klinicznie istotnej poprawy była o 91% większa w grupie benralizumabu + SoC: **OR = 1,91 (95% CI: 1,30; 2,81); p = 0,0010**. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ był istotnie statystycznie większy w grupie benralizumabu + SoC, w porównaniu z placebo + SoC, we wszystkich kolejnych pomiarach (4 tydzień: 70% vs 59%, 12 tydzień: 71% vs 61%, 24 tydzień: 72% vs 63%). Podobnie, odsetek chorych z **klinicznie istotnym pogorszeniem** całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ (zwiększenie wyniku o ≥ 4 punkty) we wszystkich kolejnych pomiarach był istotnie statystycznie niższy w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC : 6% vs 18% w 4 tygodniu, 6% vs 13% w 12 tygodniu, 5% vs 14% w 24 tygodniu.

W badaniu *ANDHI* obserwowano poprawę kontroli astmy w **kwestionariuszu ACQ-6** w obydwu grupach. Poprawa wyniku ACQ-6 była istotnie większa w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC począwszy od 2 tygodnia, MD = -0,36 (95% CI: -0,52; -0,20), p < 0,0001, przez cały okres badania aż do 24 tygodnia, **MD = -0,46 (95% CI: -0,65; -0,27), p < 0,0001**, wskazując na wczesną i utrzymującą się poprawę kontroli objawów przez cały okres badania. Obserwowano istotne statystycznie różnice między grupami już od 2 tygodnia przez cały okres badania.

Wyniki dotyczące średniej różnicy wyniku kwestionariusza ACQ-6 w grupie benralizumabu + SoC vs placebo + SoC w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk odczytano z wykresu w publikacji *Harrison 2020* co zmniejsza ich wiarygodność. Dla każdej wyróżnionej podgrupy średnia różnica między grupami wskazywała na korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. W przypadku liczby eozynofilów w momencie skryningu benralizumab + SoC okazał się istotnie lepszy niż placebo + SoC w podgrupie chorych ≥ 300/µl, MD = -0,50 (95% CI: -0,67; -0,34), natomiast w podgrupie z liczbą eozynofili ≥ 150/µl do < 300/µl nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Różnica zmian w podgrupie chorych ≥ 300/µl była istotna klinicznie. W podgrupie chorych stosujących doustne kortykosteroidy wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. Średnia różnica zmian wyniku kwestionariusza ACQ-6 między grupami w tej podgrupie była istotna statystycznie i klinicznie i wyniosła -0,52 (95% CI: -0,82; -0,19), istotne statystycznie wyniki odnotowano także w podgrupie chorych nie stosujących OCS w momencie skryningu, MD = -0,32 (95% CI: -0,46; -0,15). [redacted]

[redacted] Efekt leczenia benralizumabem + SoC, choć nieistotny statystycznie, był lepszy niż placebo + SoC i liczbowo zgodny z wynikiem w podgrupie chorych stosujących OCS. Była to różnica istotna klinicznie.

Szansa uzyskania **klinicznie istotnej poprawy wyniku kwestionariusza ACQ-6 (MCID ≤ -0,5)** była istotnie statystycznie większa w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC, **OR = 1,53 (95% CI: 1,07; 2,20); p = 0,0193**.

W trakcie kolejnych tygodni leczenia w badaniu *ANDHI* odnotowano poprawę **czynności płuc** – obserwowano ciągły wzrost **wartości FEV_1** w obu grupach, przy czym zmiany były większe w grupie leczonej benralizumabem + SoC . Różnice między grupami były istotne statystycznie, począwszy o d pomiaru w 2 tygodniu, MD = 90 ml (95% CI: 30; 150), p = 0,0041, aż do końca okresu obserwacji w 24 tygodniu, **MD = 160 ml (95% CI: 90; 230), p < 0,0001. W grupie benralizumabu + SoC już w 4 tygodniu uzyskano istotną klinicznie poprawę wartości FEV_1 (zwiększenie o 200 ml), która zwiększała się w czasie (w 24 tygodniu średnia zmiana FEV_1 wyniosła 300 ml).** W grupie placebo obserwowane zmiany nie przekroczyły progu MCID.

Wyniki dotyczące średniej różnicy wartości FEV_1 w grupie benralizumabu + SoC vs placebo + SoC w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk odczytano z wykresu w publikacji *Harrison 2020* co zmniejsza ich wiarygodność. Dla każdej wyróżnionej podgrupy średnia różnica między grupami wskazywała na korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. W przypadku liczby eozynofilów w momencie skryningu benralizumab + SoC okazał się istotnie lepszy niż placebo + SoC w podgrupie chorych ≥ 300/µl, MD = 0,18 (95% CI: 0,11; 0,25), natomiast w podgrupie z liczbą eozynofili ≥ 150/µl do < 300/µl również zaobserwowano większą korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC (wobec placebo + SoC) µl jednak ze względu na małą liczebność podgrupy wynik utracił istotność statystyczną, MD = 0,09 (95% CI: -0,02; 0,22). W podgrupie chorych stosujących doustne kortykosteroidy wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC: MD = 0,30 (95% CI: 0,15; 0,44), podobnie w podgrupie chorych nie stosujących OCS w momencie skryningu, MD = 0,12 (95% CI: 0,05; 0,19). [redacted] Efekt leczenia benralizumabem + SoC, choć nieistotny statystycznie, był lepszy niż placebo + SoC i zbliżony do wyniku w podgrupie chorych stosujących OCS.

W grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC obserwowano wczesną istotną poprawę wartości **PEF mierzonego rano**, utrzymującą się w czasie – różnica zmian między grupami była istotna statycznie począwszy od pomiaru w 1 tygodniu (**p = 0,0214**), aż do oceny w 24 tygodniu (**p = 0,0031**).

Za pomocą **kwestionariuszy CGI-C i PGI-C** oceniano postrzeganie zmian w stanie zdrowia zależnego od choroby w stosunku do wartości

wyjściowej. Szansa uzyskania **dużej poprawy stanu zdrowia** na podstawie oceny badacza **w skali CGI-C** była istotnie statystycznie większa w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC, **52,9% vs 35,2%, OR = 2,05 (95% CI: 1,47; 2,86), p < 0,0001**. Również istotnie więcej chorych z grupy benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC uzyskało w ocenie badacza **bardzo dużą poprawę** stanu zdrowia: **15% vs 4,8%, OR = 3,45 (95% CI: 1,77; 6,70), p < 0,0003.** W ocenie wykonywanej przez pacjentów (**skala PGI-C**) uzyskano spójne wyniki. **Dużą poprawę stanu zdrowia** uzyskało 52,9% chorych leczonych benralizumabem + SoC i 35,2% chorych w grupy placebo + SoC, **OR = 2,06 (95% CI: 1,48; 2,87)**, i był to wynik istotny statystycznie, **p < 0,0001**. **Bardzo dużą poprawę stanu zdrowia** w ocenie pacjentów leczonych benralizumabem + SoC vs placebo + SoC uzyskało odpowiednio **37,7% vs 16,7%** chorych, **OR = 3,02 (95% CI: 2,02; 4,51), p < 0,0001**. Pacjenci raportowali większą poprawę niż badacze.

W badaniu *ANDHI* wykonywano również ocenę dominujących objawów i upośledzenia czynności na podstawie zindywidualizowanego **kwestionariusza PSIA** opracowanego na potrzeby badania. W początkowej ocenie pacjentów odsetki objawów o największym nasileniu/wpływie były podobne w grupach benralizumabu + SoC i placebo + SoC. Pacjenci z grupy benralizumabu + SoC raportowali większą poprawę objawów lub zaburzeń ocenianych jako „najważniejsze z trzech najwyżej ocenionych" w porównaniu do grupy placebo + SoC . Jednak dla żadnego z objawów/zaburzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Ocenę objawów zatokowo-nosowych na podstawie **kwestionariusza SNOT-22** wykonano w ramach dodatkowej analizy w podgrupie chorych z polipami nosowymi. U chorych leczonych benralizumabem + SoC na końcu badania (24 tydzień) wykazano istotnie większą poprawę wyniku kwestionariusza SNOT-22 w porównaniu do placebo + SoC, **MD = -8,91 (95% CI: -16,42; -1,40), p = 0,0204. Była to różnica istotna również klinicznie (przekroczony próg MCID = 8,9).** Istotnie większe redukcje wyniku kwestionariusza SNOT-22, w stosunku do wartości początkowych, w grupie BEN Q8W + SoC wobec PBO + SoC widoczne były już podczas pierwszej oceny (w 4 tygodniu, MD = -7,47 [95% CI: -13,16; -1,77], p = 0,0105) i utrzymywały się aż do końca okresu obserwacji (24 tydzień).

Klinicznie istotną poprawę wyniku kwestionariusza SNOT-22 na końcu obserwacji (zmiana wyniku o -8,9 punktów) uzyskało istotnie więcej chorych leczonych benralizumabem + SoC w porównaniu do pacjentów z grupy placebo + SoC, **69,8% vs 43,9%, RR = 1,57 (95% CI: 1,13; 2,18), p = 0,0067, NNT = 4 (95% CI: 3; 11).**

Kompleksową odpowiedź na końcu okresu obserwacji uzyskało istotnie więcej chorych z grupy benralizumabu + SoC niż placebo + SoC (**42,7% vs 5,3%**). Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi wyniosło: **RR = 7,69 (95% CI: 2,50; 23,65), p = 0,0004**, był to wynik istotny statystycznie, **NNT = 3 (95% CI: 3; 4)**.

Bezpieczeństwo

AEs przedstawiono odpowiednio dla benralizumabu + SoC vs placebo + SoC:

- **Zdarzenia niepożądane ogółem**: 63,5% vs 62,4% – brak istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku ich wystąpienia;
- **Ciężkie AEs: 5,4% vs 10,9%, RR = 0,49 (95% CI: 0,29; 0,85), p = 0,0108, NNT = 19 (95% CI: 10; 105); istotnie statystycznie mniejsze**

ryzyko ich wystąpienia w grupie BEN Q8W + SoC;

- Ciężkie pogorszenie astmy: 2,1% vs 3,9% – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia tego AE;
- SAEs związane ze stosowanym leczeniem: 0,9% – tylko w grupie benralizumabu+ SoC: zespół uwalniania cytokin, rozszerzenie źrenic, zapalenie płuc, pokrzywka; brak istotnych statystycznie różnic między grupami.
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 1,4% vs 0,9% – brak istotnej statystycznie różnicy między grupami.
- AEs prowadzące do zgonu: nie stwierdzono żadnych.

AEs wg klasyfikacji układów i narządów, BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:

- Zakażenia i zarażenia odnotowano: 35% vs 41%, brak istotnych różnic między grupami;
- Ciężkie zakażenia i zarażenia: 1% vs 3%, brak istotnych różnic między grupami;
- Ciężkie zapalenie płuc 0,5% vs 0,9%; brak istotnych różnic między grupami.

AEs raportowane u ≥5% pacjentów z grupy benralizumabu + SoC, BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:

- Ból głowy: 8,7% vs 3,1%, RR = 2,83 (95% CI: 1,28; 6,26), p = 0,0099, NNH = 18 (95% CI: 12; 47); istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie benralizumabu + SoC;
- Gorączka: 6,1% vs 2,2%, RR = 2,79 (95% CI: 1,09; 7,16), p = 0,0331, NNH = 26 (95% CI: 15; 106); istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie benralizumabu + SoC;
- Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 7,0% vs 7,4%, brak istotnych różnic między grupami;
- Zapalenie zatok: 6,6% vs 5,2%, brak istotnych różnic między grupami;
- Zapalenie oskrzeli: 5,2% vs 7,9%, brak istotnych różnic między grupami.

Zdarzenia nadwrażliwości w trakcie leczenia, BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:

- Reakcje w miejscu iniekcji: 4 (1%) vs 3 (1%), brak istotnych różnic między grupami;
- Reakcje anafilaktyczne: nie stwierdzono w żadnej z grup;
- Nowotwór (rak skóry): 2 (0,5%) vs 1 (0,4%), brak istotnych różnic między grupami;
- Reakcje nadwrażliwości: 29 (6,8%) vs 14 (6,1%), brak istotnych różnic między grupami;
- Najczęstsze [odnotowane u więcej niż 1 pacjenta]: alergiczny nieżyt nosa – 7 (1,6%) vs 2 (0,9%), wysypka – 4 (0,9%) vs 1 (0,4%), pokrzywka – 4 (0,9%) vs 1 (0,4%), wyprysk – 3 (0,7%) vs 1 (0,4%), skurcz oskrzeli – 2 (0,5%) vs 1 (0,4%), alergiczne zapalenie spojówek – 2 (0,5%) vs 0, nadwrażliwość – 2 (0,5%) vs 1 (0,4%), brak istotnych różnic między grupami.

Benralizumab – rzeczywista praktyka kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie przekrojowe (*cross-sectional*), opisujące 42 chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, którzy otrzymywali benralizumab przez co najmniej 6 miesięcy: *Padilla-Galo 2020*. U pacjentów tych musiały wystąpić ≥ 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku wymagające zastosowania OCS, pomimo otrzymywania leczenia dopasowanego do stopnia nasilenia choroby lub przewlekłego stosowania kortykosteroidów. Kryterium włączenia do analizowanej próby stanowiła

również liczba eozynofili w krwi obwodowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy ≥300 komórek/µl lub ≥150 komórek/µl u pacjentów, którzy stosują przewlekle kortykosteroidy (odsetek tych ostatnich chorych wyniósł w badaniu 40,5%) – jest to bardzo zbliżone do łącznej populacji nowego programu lekowego, na który składałby się obowiązujący program lekowy i jego proponowane rozszerzenie.

Pacjentów obserwowano w okresie 6 miesięcy – zaplanowano 2 wizyty kontrolne: po 3 i 6 miesiącach leczenia. Analizowana próba była badaniem bardzo dobrej jakości – uzyskała maksymalną oceną według punktacji skali NICE.

Skuteczność kliniczna

Po 6 miesiącach terapii benralizumabem średnia punktacja **testu kontroli astmy** (ACT) zwiększyła się z 13,9 do 21 i była to zmiana istotna statystycznie ($p < 0,001$), jak i istotna klinicznie (średnia zmiana wyniosła 7,1 pkt. przy wartości MCID ≥ 3 pkt.). Podobnie znamiennie ($p < 0,001$) zwiększył się odsetek **chorych, u których stwierdzono wystarczającą kontrolę astmy** – odpowiednio 4,8% vs 81%. Wdrożenie leczenia benralizumabem skutkowało też istotną redukcją ($p < 0,001$) liczby wizyt na szpitalnym oddziela ratunkowym z mediany 1 na 0 po 6 miesiącu terapii.

Odsetek **chorych, którzy wymagali przewlekłego leczenia kortykosteroidami** zmniejszył się istotnie ($p = 0,008$) po wprowadzeniu terapii benralizumabem z 40% na początku próby do 19% po 6 miesiącach obserwacji. Średnia **dzienna dawka doustnego prednizonu** po 6 miesiącach leczenia zmniejszyła się znamiennie z 19,6 do 5 mg, $p = 0,007$. Także średnia **dzienna dawka budezonidu lub jego równoważnika** uległa istotnemu zmniejszeniu z 956 do 714 µg, $p = 0,001$.

Po 6 miesiącach terapii benralizumabem istotnie poprawiła się **czynność płuc** – średnia **wartość FEV1 mierzona w procentach** zwiększyła się z 64,3 do 76, $p < 0,001$. Znamiennej redukcji w tym okresie obserwacji uległo również średnie **stężenie FeNO** (z 61,5 do 27,8 ppb, $p < 0,001$) oraz średnia **liczba eozynofili** (z 757,2 do 15,2 komórek/µl, $p < 0,001$).

Zaznaczenia wymaga fakt, że istotne zmiany dla niektórych parametrów były widoczne już po 3 miesiącach terapii benralizumabem (w przypadku oceny ACT, średniej dawki wziewnego budezonidu lub doustnego prednizonu, mediany liczny wizyt na SOR na kwartał, mediany liczny cykli OCS na kwartał, średniego stężenia FeNO czy też średniej FEV1 w %) i że dla większości z nich różnice między 3, a 6 miesiącem terapii także były znamienne (informacji takich nie podano tylko dla analizy stężenia FeNO). Badacze nie stwierdzili również istotnych różnic w wynikach analizy skuteczności uzyskiwanych w poszczególnych podgrupach wyróżnionych pod względem wcześniejszego stosowania leków biologicznych i obecności atopii.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 9 (21,4%) pacjentów. Wśród nich najczęstszymi były: ból stawów, ból głowy i zaburzenia regulacji temperatury (*dysthermia*). Obserwowane AEs były łagodne i żadne nie doprowadziło do zakończenia leczenia benralizumabem.

Benralizumab + SoC vs PBO + SoC – nieopublikowane wyniki badań RCT (*CALIMA*,

SIROCCO, *ZONDA*, *ANDHI*) w populacji docelowej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Benralizumab vs PBO + SoC – faza podstawa RCT (*CALIMA*, *SIROCCO*, *ZONDA*)

Wszystkie 3 włączone próby (*SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA*) były wieloośrodkowymi badaniami III fazy prowadzonymi z podwójnym zaślepieniem, w których pacjentów przydzielano losowo do jednej z 3 grup, otrzymujących benralizumab podawany co 4 tygodnie (BEN Q4W + SoC), benralizumab podawany co 8 tygodni (BEN Q8W + SoC) lub placebo (PBO + SoC). Oceniana interwencja była dodana do stosowanego przewlekłego standardowego leczenia kontrolującego przebieg astmy. Przedstawiono wyniki oceny dla grupy BEN Q8W + SoC, gdyż ta grupa otrzymywała leczenie w zalecanym obecnie schemacie.

Opisywane badania były dużymi próbami klinicznymi: w próbie *CALIMA* uwzględniono 441 chorych w grupie benralizumabu vs 440 w grupie PBO + SoC, w próbie *SIROCCO* – 398 vs 407, natomiast w próbie *ZONDA* 73 vs 75. Próby *CALIMA* oraz *SIROCCO* były w zasadzie bliźniaczymi badaniami, o bardzo zbliżonej metodyce – w obu uwzględniono chorych w wieku 12-75 lat z ciężką, alergiczną astmą, wymagającą stosowania umiarkowanych do wysokich dawek ICS+LABA. Pacjenci mogli stosować OCS, ale takie leczenie nie było wymagane. Głównym

celem obu badań była ocena skuteczności benralizumabu w zmniejszaniu rocznej częstości zaostrzeń. Natomiast próba *ZONDA* miała nieco inne założenia – głównym celem była ocena wpływu benralizumabu na możliwość zmniejszenia dawek lub zaprzestania terapii OCS. W odróżnieniu od dwóch poprzednich badań, w próbie *ZONDA* uwzględniono wyłącznie dorosłych (18-75 lat) chorych, z ciężką astmą wymagającą stosowania wysokich dawek ICS+LABA, z wyjściową eozynofilia wynoszącą ≥ 150 komórek/µl, którzy musieli wyjściowo stosować OCS. Badania różniły się nieco okresem obserwacji – w próbie *CALIMA* wynosił on 56 tygodni, w próbie *SIROCCO* – 48 tygodni, natomiast najkrótszy okres obserwacji odnotowano w badaniu *ZONDA*, i wynosił on 28 tygodni.

Charakterystyki uwzględnionych pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami poszczególnych badań. Średnia wieku we wszystkich ocenianych badaniach wyniosła około 50 lat, przy czym wszyscy chorzy uwzględnieni w próbie *ZONDA* byli dorośli, natomiast w próbach *CALIMA* oraz *SIROCCO* było około 95% dorosłych pacjentów (w osobnej publikacji przedstawiono wyniki dla podgrupy dorosłych otrzymujących wysokie dawki ICS+LABA). Odsetek mężczyzn zawierał się w zakresie 34-40% we wszystkich analizowanych grupach, a zdecydowana większość pacjentów była rasy białej. Mediana liczby eozynofili w krwi obwodowej mierzona w miejscowym laboratorium (będąca jednym z kryteriów stratyfikacji) wynosiła od 360/µl do 400/µl w grupach prób *CALIMA* i *SIROCCO*, a w podgrupach z liczbą eozynofili ≥ 150/µl oraz w badaniu *ZONDA* od 400/µl do 535/µl.

Uwzględnione badania nie prezentowały wyników dokładnie dla populacji [redacted], ponadto część pacjentów uwzględnionych w badaniach *SIROCCO/CALIMA* była w wieku < 18 lat i nie otrzymywała wysokich dawek ICS. Odnaleziono jednak wyniki w podgrupach możliwie zbliżonych do poszukiwanej populacji, w związku z czym zaplanowano ocenę wyników w następujących podgrupach chorych z eozynofilią, prezentowanych w analizowanych badaniach:

- eozynofilia 150-299 komórek/µl bez względu na wyjściowe stosowanie OCS (BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC, n = 147 vs 137);
- eozynofilia ≥ 150 komórek/µl – bez względu na wyjściowe stosowanie OCS w przypadku badań *SIROCCO/CALIMA*, w przypadku badania *ZONDA* wszyscy chorzy otrzymywali wyjściowo OCS (BEN Q8W + SoC od 73 do 325, PBO + SoC od 75 do 315 chorych, w zależności od badania);
- eozynofilia < 300 komórek/µl – w ramach tej podgrupy wyróżniono dalsze podgrupy chorych stosujących wyjściowo OCS oraz nie otrzymujących takiego leczenia (BEN Q8W + SoC 125 chorych w *CALIMA* oraz 131 chorych w *SIROCCO*, PBO + SoC odpowiednio 122 i 140 chorych; chorzy z OCS: 33 w grupie BEN Q8W + SoC oraz 44 w grupie PBO + SoC),
- eozynofilia ≥ 300 komórek/µl; wyniki dla tej podgrupy prezentowano jedynie wtedy, gdy udało się je zestawić z wynikami w podgrupie < 300 komórek/µl, w ramach tej podgrupy wyróżniono dalsze podgrupy chorych stosujących wyjściowo OCS oraz nie otrzymujących takiego leczenia (BEN Q8W + SoC 239 chorych w *CALIMA* oraz 267 chorych w *SIROCCO*, PBO + SoC odpowiednio 248 i 267 chorych; chorzy z OCS: 77 w grupie BEN Q8W + SoC oraz 65 w grupie PBO + SoC).

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia astmy. Wśród chorych z eozynofilią w zakresie **150-299 komórek/µl** częstość zaostrzeń była liczbowo niższa w grupie chorych otrzymujących benralizumab w porównaniu do grupy kontrolnej: 0,94 (95% CI: 0,73; 1,21) vs 1,22 (0,96; 1,54), ale nie stwierdzono znamiennych różnic dla tego porównania: częstość względna wyniosła 0,77 (95% CI: 0,55; 1,09), p = 0,15.

Wśród chorych z wyjściową eozynofilią **≥ 150 komórek/µl**, w połączonej analizie badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* średnia roczna częstość zaostrzeń astmy podczas terapii benralizumabem wyniosła 0,72 (95% CI: 0,63; 0,82), w porównaniu do 1,14 (95% CI: 1,02; 1,28) w grupie kontrolnej, co świadczyło o istotnym, niemal 40% zmniejszeniu częstości zaostrzeń po zastosowaniu benralizumabu: częstość względna = 0,63 (95% CI: 0,53; 0,74), p < 0,0001. Większy efekt odnotowano w badaniu *ZONDA*: średnia roczna częstość zaostrzeń wyniosła 0,54 (95% CI: 0,34; 0,88) u chorych leczonych benralizumabem oraz 1,83 (95% CI: 1,33) w grupie otrzymującej placebo, co świadczyło o istotnym, 70% redukcji częstości zaostrzeń po zastosowaniu benralizumabu: częstość względna = 0,30 (95% CI: 0,17; 0,53), p < 0,001. Zarówno w badaniu *SIROCCO*, jak i w próbie *ZONDA*, średnia roczna częstość zaostrzeń astmy związanych z wizytą na SOR lub hospitalizacją była istotnie mniejsza u chorych otrzymujących benralizumab, niż u chorych otrzymujących placebo: 0,12 (95% CI: 0,08; 0,18) vs 0,23 (95% CI: 0,16; 0,32) w badaniu *SIROCCO* oraz 0,02 (95% CI: 0,00; 0,18) vs 0,32 (95% CI: 0,16; 0,65) w badaniu *ZONDA*. Ilorazy tych częstości wyniosły odpowiednio 0,54 (95% CI: 0,32; 0,90), p = 0,018 oraz 0,07 (95% CI: 0,01; 0,63), p = 0,018 – wartości te były znamienne statystycznie.

W podgrupie chorych z eozynofilią **< 300 komórek/µl**, średnia roczna częstość zaostrzeń w grupie otrzymującej benralizumab wyniosła 1,00 (95% CI: 0,78; 1,28) w badaniu *SIROCCO* oraz 0,73 (95% CI: 0,55; 0,95) w badaniu *CALIMA*, natomiast częstość zaostrzeń w grupach placebo tych badań wyniosła 1,21 (95% CI: 0,96; 1,52). Istotne statystycznie różnice pomiędzy tymi grupami odnotowano jednak tylko w próbie *CALIMA*: częstość względna = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,86), p = 0,0048. Wśród pacjentów z eozynofilią **< 300 komórek/µl stosujących wyjściowo OCS** średnia roczna częstość zaostrzeń wyniosła 1,06 (95% CI: 0,70; 1,60) w grupie benralizumabu, oraz 2,38 (95% CI: 1,76; 3,23) w grupie placebo, częstość względna = 0,44 (95% CI: 0,26; 0,74), p = 0,002. Istotny efekt odnotowano pomimo stosunkowo małej liczebności chorych w tej podgrupie (33 vs 44, benralizumab vs placebo). **Wśród chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl nie stosujących OCS**, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą benralizumabu a placebo w rocznej częstości zaostrzeń (p = 0,082).

Czas do pierwszego zaostrzenia astmy. W badaniu *ZONDA* benralizumabu istotnie zmniejszał ryzyko zaostrzenia astmy w danym czasie w porównaniu z placebo, o 68%: HR = 0,32 (95% CI: 0,17; 0,57), p < 0,001. Ryzyko zaostrzenia astmy wymagającego wizyty na SOR lub hospitalizacji było zmniejszone o 88% po zastosowaniu benralizumabu w porównaniu do placebo: HR = 0,12 (95% CI: 0,01; 0,63), p =0,042.

Zmiana FEV_1 (mierzonej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela). W podgrupie chorych z eozynofilią **150-299 komórek/µl** średnia zmiana od wartości wyjściowej w FEV_1 była nieco większa w grupie benralizumabu niż w grupie kontrolnej, 0,211 vs 0,151 litra, ale różnice te nie osiągnęły progu znamienności

statystycznej: 0,060 (95% CI: -0,0037; 0,157) litra, p = 0,23. Zaznaczyć należy, że po stronie benralizumabu zmiana była istotna klinicznie (≥ 200 ml), podczas gdy istotności klinicznej zmian nie stwierdzono w grupie kontrolnej.

W podgrupie chorych z eozynofilią **≥ 150 komórek/µl**, w każdym z analizowanych badań odnotowano istotnie większą poprawę FEV_1 w grupie benralizumabu, w porównaniu do grupy placebo. W połączonej analizie badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, średnia zmiana FEV_1 w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 0,311 litra (zmiana istotna klinicznie, ≥ 200 ml), w porównaniu do 0,191 litra w grupie placebo (brak klinicznie istotnego efektu), MD = 0,120 (95% CI: 0,066; 0,173), p < 0,0001. Z kolei w badaniu *ZONDA* zmiana w wartości FEV_1 w grupie benralizumabu wyniosła 0,239 litra i była istotna klinicznie (≥ 200 ml), natomiast w grupie placebo 0,126 litra (zmiana nieistotna klinicznie), ale różnica pomiędzy tymi grupami w zmianie FEV_1 nie była istotna statystycznie: 0,112 (95% CI: -0,033; 0,258), p = 0,129.

Wśród chorych z eozynofilią **< 300 komórek/µl** nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupą benralizumabu oraz placebo w zmianie FEV_1, zarówno w badaniu *SIROCCO*, jak i w próbie *CALIMA*: różnice pomiędzy tymi grupami w zmianie FEV_1 wyniosły odpowiednio 0,102 (95% CI: 0,003; 0,208), p = 0,568 oraz -0,015 (95% CI: -0,127; 0,096), p = 0,7863. Metaanaliza (metoda odwrotnych wariancji) obu tych badań również nie wskazywała istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie FEV_1: 0,048 (95% CI: -0,027; 0,124), p = 0,2086. Wśród chorych z eozynofilią **< 300 komórek/µl** nie wykazano znamiennych różnic w zmianach FEV_1 pomiędzy grupami benralizumabu oraz placebo, zarówno w populacji chorych **stosujących wyjściowo OCS**: 0,07 (95% CI: -0,10; 0,23), p = 0,432, jak i chorych **nie stosujących wyjściowo OCS**, 0,05 (95% CI: -0,03; 0,13), p = 0,264.

Łączny wynik oceny objawów astmy (ang. *Total Asthma Symptome Score*). Wśród pacjentów z wyjściową **eozynofilią ≥ 150 komórek/µl**, benralizumab poprawiał łączny wynik oceny objawów astmy w większym stopniu niż placebo, ale istotne statystycznie różnice odnotowano w przypadku badań pierwotnych jedynie w próbie *SIROCCO*: MD = -0,23 (95% CI: -0,41; -0,06), p = 0,009. W badaniach *CALIMA* oraz *ZONDA* obserwowano liczbowo większą poprawę objawów astmy w grupie benralizumabu w porównaniu do placebo, ale różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej. W przypadku połączonych grup badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* wynik był jednak istotny, wskazując na znamiennie większą poprawę objawów po zastosowaniu benralizumabu, w porównaniu do placebo: MD = -0,19 (95% CI: -0,31; -0,07), p = 0,0027.

Wśród pacjentów z **eozynofilią < 300 komórek/µl** istotne różnice pomiędzy grupami benralizumabu oraz placebo odnotowano jedynie w badaniu *SIROCCO* – wskazywały one na większą poprawę objawów astmy podczas terapii benralizumabem, w porównaniu do placebo: MD = -0,29 (95% CI: -0,57; -0,01), p = 0,0431. U chorych z grupy **eozynofilii < 300 komórek/µl**, niezależnie od przyjmowania wyjściowo doustnych kortykosteroidów, nie stwierdzano znamiennych różnic pomiędzy grupami benralizumabu oraz placebo w łącznym wyniku oceny objawów astmy, przy czym różnica **w podgrupie otrzymującej OCS** wyniosła -0,31 (95% CI: -0,80; 0,18), p = 0,210.

Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ (ang. *Asthma Control Questionnaire*). Wśród pacjentów **z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl**, w większości badań (poza próbą *SIROCCO* według

danych z publikacji *Goldman 2017*) obserwowano istotne różnice pomiędzy grupami otrzymującymi benralizumab oraz placebo, wskazujące na większą poprawę objawów choroby po zastosowaniu benralizumabu. W każdym przypadku, zmiany od wartości wyjściowej świadczyły o istotnej klinicznie poprawie (zmiana o ≥ 0,5 punktu). W połączonej analizie badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* różnice pomiędzy opisywanymi grupami w średniej zmianie wyniku oceny skali ACQ-6 wyniosły -0,18 (95% CI: -0,30; -0,07), co było znamiennym statystycznie wynikiem (p = 0,0022). Różnica ta była wyraźniejsza w badaniu *ZONDA*, gdzie wyniosła -0,55 (95% CI: -0,86; -0,23), p = 0,001 (była to różnica istotna klinicznie – zmiana o przynajmniej 0,5 punktu).

Wśród chorych z eozynofilią **< 300 komórek/µl**, nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w badaniu *SIROCCO*, jak i w próbie *CALIMA*, choć w obu przypadkach różnice wskazywały liczbowo na korzyść benralizumabu: -0,22 (95% CI: -0,48; 0,05), p = 0,1066 w badaniu *SIROCCO* oraz -0,10 (95% CI: -0,37; 0,16) w badaniu *CALIMA*. W metaanalizie obu tych badań (metoda odwrotnych wariancji) również nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: -0,16 (95% CI: -0,35; 0,03), p = 0,0942. U pacjentów **z eozynofilią < 300 komórek/µl stosujących wyjściowo OCS**, różnica pomiędzy grupą benralizumabu oraz placebo w średniej zmianie wyniku ACQ-6 od wartości wyjściowej wyniosła -0,47 (95% CI: -0,99; 0,04), p = 0,072.

Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*). Wśród chorych z eozynofilią **≥ 150 komórek/µl** obserwowano znamiennie wyższą poprawę jakości życia po zastosowaniu benralizumabu, niż po zastosowaniu placebo, w każdym z trzech analizowanych badań. W połączonej grupie badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (publikacja *FitzGerald 2018*) różnica w zmianie od wartości wyjściowej wyniku oceny AQLQ pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła 0,19 (95% CI: 0,07; 0,31) i była znamienna statystycznie p = 0,0025. W badaniu *ZONDA* obserwowane różnice również były znamienne statystycznie, a obserwowany efekt był wyższy niż w pozostałych badaniach – różnica w zmianie wyniku oceny jakości życia wyniosła 0,45 (95% CI: 0,14; 0,76) punktu, p = 0,004. Zarówno w grupie chorych otrzymujących benralizumab, jak i w grupie otrzymującej placebo obserwowane zmiany wyniku AQLQ były istotne kliniczne (zmiana ≥ 0,5 punktu).

Ocena zużycia doustnych kortykosteroidów. Podgrupa chorych z **eozynofilią 150-299 komórek/µl,** w której oceniono zmiany dawki doustnych kortykosteroidów była bardzo nieliczna w badaniu *ZONDA* –12 vs 11, benralizumab vs PBO + SoC. Nie przedstawiono median wyjściowego dawkowania OCS, natomiast mediany dawki na końcu leczenia wynosiły 6,25 (zakres: 0,0-30,0) mg/dzień oraz 5,0 (zakres: 0,0-15,0) mg/dzień, odpowiednio w grupach benralizumabu oraz placebo. W obu grupach odnotowano zmniejszenie dawki w stosunku do wartości wyjściowej, ale nie oceniono istotności statystycznej różnic pomiędzy nimi. Mediana procentowego zmniejszenia dawki OCS w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 57,5% (zakres: -50,0%-100%) u pacjentów otrzymujących benralizumab, oraz 50,0% (zakres: 0,0%-100,0%) w grupie otrzymującej placebo.

Wśród chorych **z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl** otrzymujących benralizumab, mediana wyjściowej dawki doustnych kortykosteroidów uległa zmniejszeniu od 10,0 (zakres: 7,5-40,0) mg/dzień do 5,0 (zakres: 0,0-30,0) mg dzień, a

mediana procentowego zmniejszenia wyniosła 75,0% (zakres: -50,0%-100,0%). Dla porównania, w grupie placebo mediana dawek OCS liczbowo nie uległa zmianie: 10 (zakres: 7,5-40,0) mg/dzień wyjściowo, oraz 10 (zakres: 0,0-40) mg/dzień na końcu leczenia, a mediana procentowego zmniejszenia dawki OCS wyniosła 25,0% (zakres:-150,0%-100,0%). Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (p < 0,001.

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PROs). Wśród pacjentów z wyjściową **eozynofilią ≥ 150 komórek/µl,** obserwowano poprawę ograniczeń związanych z codzienną aktywnością wśród pacjentów otrzymujących benralizumab, i była ona istotnie wyższa w porównaniu do wyniku w grupie placebo. Wynik oceny ograniczenia aktywności uległ zmniejszeniu o 0,14 punktów w grupie benralizumabu w porównaniu z grupą placebo: -0,14 (95% CI: -0,23; -0,06), p < 0,001. Podobne różnice pomiędzy analizowanymi grupami odnotowano dla oceny unikania codziennej aktywności: -0,15 (95% CI: -0,24; -0,06), p < 0,001 oraz konieczności ograniczenia intensywności wykonywanych aktywności: -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08), p < 0,001. Również postrzeganie zmęczenia w kontekście codziennej aktywności uległo poprawie u chorych leczonych benralizumabem w porównaniu z placebo – różnice pomiędzy grupami w średniej zmianie wyniku oceny tego parametru wyniosły -0,10 (95% CI: -0,19; -0,01), p = 0,026. Różnice w średniej zmianie od wartości wyjściowej liczby wziewów leku ratunkowego pomiędzy grupą benralizumabu a placebo wyniosły -0,45 (95% CI: -0,82; -0,07) i były znamienne statystycznie (p = 0,019).

Wśród chorych z wyjściową eozynofilią **< 300 komórek/µl**, benralizumab w istotnie większym stopniu poprawiał ograniczenia codziennej aktywności leczonych pacjentów, niż placebo – różnice w zmianie od wartości wyjściowej wyniku oceny ograniczeń aktywności pomiędzy analizowanymi grupami wyniosły -0,18 (95% CI: -0,31; -0,05), p = 0,008, różnice w ocenie unikania codziennej aktywności wyniosły -0,19 (95% CI: -0,33; -0,05), p = 0,009, natomiast różnice w ocenie konieczności ograniczenia intensywności prowadzonych aktywności wyniosły -0,20 (95% CI: -0,34; -0,05), p = 0,008. W przypadku oceny postrzegania zmęczenia odnotowano liczbowo większą poprawę podczas stosowania benralizumabu w porównaniu do placebo, ale różnica nie była znamienna statystycznie: -0,11 (95% CI: -0,25; 0,03), p = 0,129. Obserwowano liczbową poprawę zużycia leków ratunkowych po zastosowaniu benralizumabu, ale różnice wobec grupy placebo nie były istotne statystycznie w żadnym z przeprowadzonych porównań. Dla oceny codziennego zużycia leków ratunkowych różnica ta wyniosła -0,19 (95% CI: -0,80; 0,42) i nie była znamienna statystycznie (p = 0,532)

Bezpieczeństwo

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl. W metaanalizie z uwzględnieniem badań *SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA* wykazano brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakichkolwiek AEs pomiędzy grupami BEN Q8W + SoC i PBO + SoC, RR = 0,96 (95% CI: 0,90; 1,01), p = 0,1299. Najczęściej raportowano pogorszenie astmy, które występowało istotnie rzadziej w grupie BEN Q8W + SoC w porównaniu do PBO + SoC, wynik metaanalizy: RR = 0,52 (95% CI: 0,30; 0,91), p = 0,0224, NNT =10 (95% CI: 6; 32). Dodatkowo wyniki metaanalizy wskazywały u pacjentów w grupie BEN Q8W + SoC w porównaniu do PBO + SoC istotnie mniejszą częstość występowania innych zdarzeń związanych z układem oddechowym: zapalenia oskrzeli i

zapalenia zatok, odpowiednio: RR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,83), p = 0,0028, NNT = 22 (95% CI: 14; 61) i RR = 0,62 (95% CI: 0,42; 0,91), p = 0,0155, NNT = 30 (95% CI: 17; 143), wskazując na korzyść ocenianej interwencji.

Zdarzenia prowadzące do zakończenia leczenia przedstawiono tylko w próbie *ZONDA*. Zdarzenia te raportowano u 4% pacjentów w grupie BEN Q8W + SoC i 3% w grupie PBO + SoC, różnice nie były statystycznie istotne, RR = 1,54 (95% CI: 0,27; 8,96), p = 0,6301

Jakiekolwiek SAEs występowały z podobną częstością w grupie BEN Q8W + SoC i PBO + SoC, metaanaliza badań *ZONDA, SIROCCO* i *CALIMA* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, RR = 0,81 (95% CI: 0,62; 1,06), p = 0,1256.

Dane dotyczące AEs prowadzących do zgonu odnaleziono tylko w próbie *ZONDA*, gdzie raportowano 2 przypadki zgonu w grupie BENQ8W oraz żadnego w grupie placebo. U pierwszego z pacjentów w grupie BEN Q8W + SoC raportowano zawał serca w wyniku choroby wieńcowej, a u drugiego odnotowano zgon w wyniku zapalenia płuc. Różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne, RR = 5,14 (0,25; 105,17), p = 0,2882.

Wyniki metaanalizy danych dotyczących reakcji w miejscu podania z prób *SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA* nie wskazywały na statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami, RR = 1,00 (95% CI: 0,47; 2,11), p = 0,9956, wykazując identyczne ryzyko wystąpienia tych reakcji w każdej z grup.

Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością występowały u podobnego odsetka pacjentów w grupie benralizumabu i placebo, przeprowadzona metaanaliza nie wykazała istotnych różnic, RR = 1,00 (95% CI: 0,55; 1,82), p = 0,9918. W próbie *ZONDA* wyszczególniono reakcję ogólnoustrojową odnotowaną u 1 pacjenta w każdej z grup, była to pokrzywka. Ryzyko wystąpienia pokrzywki jako reakcji ogólnoustrojowej związanej z nadwrażliwością nie było statystycznie istotne, RR = 1,03 (95% CI: 0,07; 16,12), p = 0,9846.

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl. Przeprowadzona metaanaliza badań *SIROCCO* i *CALIMA*, dotycząca jakichkolwiek AEs wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami interwencji i placebo, RR = 0,95 (95% CI: 0,87; 1,05), p = 0,3237 i RR = 0,98 (95% CI: 0,87; 1,10), p = 0,7143, odpowiednio dla podgrupy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl. W przypadku poszczególnych zdarzeń, przeprowadzona metaanaliza dla pogorszenia astmy nie wykazała istotnych statystycznie różnic w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl, RR = 0,71 (95% CI: 0,47; 1,10), p = 0,1234, jednak wśród pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl pogorszenie astmy raportowano istotnie rzadziej wśród pacjentów leczonych benralizumabem w porównaniu do placebo, RR = 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), p = 0,0011, NNT = 14 (95% CI: 9; 33). W odniesieniu do zapalenia oskrzeli, wyniki metaanalizy w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl nie wykazały istotnych statystycznie różnic, RR = 1,06 (95% CI: 0,61; 1,85), p = 0,8296 natomiast w podgrupie z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl wynik wskazywał istotnie na korzyść interwencji, RR = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,97), p = 0,0355, NNT = 27 (95% CI: 14; 321). Istotne różnice odnotowano w przypadku zapalenia zatok: metaanaliza w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl wskazywała istotnie na korzyść badanej interwencji, RR = 0,44 (95% CI: 0,21; 0,95), p = 0,0353, NNT = 23 (95% CI: 12; 209), natomiast wyniki w podgrupie ≥ 300 komórek/µl nie wykazały

znamiennie istotnych różnic, RR = 0,77 (95% CI: 0,49; 1,20), p = 0,2515.

AEs prowadzące do zakończenia leczenia raportowano częściej w grupie BEN Q8W + SoC w porównaniu do PBO + SoC, w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl różnice nie były statystycznie istotne, wynik metaanalizy: RR = 2,03 (95% CI: 0,51; 8,03), p = 0,3112, natomiast u pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl ocena na podstawie metaanalizy wskazała na istotny wpływ benralizumabu w porównaniu do placebo na częstość występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia, odpowiednio RR = 4,15 (95% CI: 1,18; 14,55), p = 0,0264, NNH = 55 (95% CI: 30; 301).

Wyniki metaanalizy prób *SIROCCO* i *CALIMA* w zakresie jakichkolwiek SAEs wskazały na brak istotnych statystycznie różnic w częstości ich raportowania zarówno w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl, RR = 0,73 (95% CI: 0,32; 1,66), p = 0,4548 jak i w podgrupie z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, RR = 0,86 (95% CI: 0,62; 1,19), p = 0,3686.

Zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów, różnice nie były statystycznie znamienne, wyniki metaanalizy: RR = 1,05 (0011; 10,02), p = 0,9659 i RR = 1,57 (0,27; 9,19). p = 0,6187, odpowiednio dla podgrup z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy dotyczącej reakcji w miejscu podania nie wykazały znamiennych różnic pomiędzy grupami zarówno w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl, RR = 2,10 (95% CI: 0,53; 8,30), p = 0,2896, jak i w podgrupie z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, RR = 0,96 (95% CI: 0,43; 2,15), p = 0,9148.

Ocena ogólnoustrojowych reakcji związanych z nadwrażliwością przy użyciu metaanalizy wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami zarówno wśród chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl, RR = 1,19 (95% CI: 0,44; 3,23), p = 0,7297, jak i w grupie z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, RR = 0,79 (95% CI: 0,41; 1,52), p = 0,4785.

Łączna populacja bezpieczeństwa. W przypadku jakichkolwiek AEs, przeprowadzona metaanaliza prób *SIROCCO* i *CALIMA* nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, RR = 0,95 (95% CI: 0,90; 1,00), p = 0,0603. Odnośnie poszczególnych zdarzeń niepożądanych, pogorszenie astmy było raportowane istotnie rzadziej w grupie BEN Q8W + SoC w porównaniu do PBO + SoC, wynik metaanalizy RR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83), p = 0,0005, NNT = 17 (95% CI: 11; 37). W przypadku zapalenia oskrzeli, wyniki metaanalizy nie były statystycznie istotne, p = 0,79 (95% CI: 0,58; 1,08), p = 0,1421, natomiast w przypadku zapalenia zatok wyniki metaanalizy wskazywały istotnie na korzyść benralizumabu, RR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,97), p = 0,0340, NNT = 39 (95% CI: 21; 445).

AEs prowadzące do zakończenia leczenia występowały istotnie częściej w grupie BEN Q8W + SoC w porównaniu do PBO + SoC, wynik metaanalizy: RR = 2,65 (95% CI: 1,11; 6,31), p = 0,0278, NNH = 74 (95% CI: 40; 523).

Przeprowadzona metaanaliza prób *SIROCCO* i *CALIMA* nie wykazała istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakichkolwiek SAEs pomiędzy grupami, RR = 0,82 (95% CI: 0,64; 1,07), p = 0,1408.

Zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów, różnice nie były statystycznie znamienne, wyniki metaanalizy: RR = 1,44 (0,29; 7,31), p = 0,6576.

Reakcje w miejscu podania terapii występowały u takiego samego odsetka pacjentów w grupie BEN Q8W + SoC i PBO + SoC, przeprowadzona metaanaliza wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami, RR = 1,16 (95% CI: 0,60; 2,26), p = 0,6638.

Wyniki metaanalizy dotyczącej oceny ogólnoustrojowych reakcji związanych z nadwrażliwością wskazywały na brak istotnych pomiędzy grupami BEN Q8W + SoC i PBO + SoC w populacji bezpieczeństwa, RR = 0,88 (95% CI: 0,52; 1,51), p = 0,6494.

Benralizumab – faza wydłużona badań podstawowych (BORA)

Badanie *BORA* stanowiło podwójnie zaślepioną fazę wydłużoną prób *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA*, w której zachowano pierwotny losowy przydział pacjentów do grup interwencji (w których otrzymywano benralizumab co 4 lub co 8 tygodni), natomiast chorych, którzy wcześniej utrzymywali placebo, przydzielano losowo do grup otrzymujących benralizumab co 4 lub co 8 tygodni. Wyjątek stanowili pacjenci w wieku < 18 lat (w momencie kwalifikacji do poprzedzających badań) z Unii Europejskiej przyjmujący wcześniej placebo, którzy byli przydzielani jedynie do grupy otrzymującej benralizumab co 8 tygodni. Dorośli pacjenci, którzy dołączyli do badania *BORA* po rekrutacji 1200 chorych i ukończyli 16-40 tygodni badania mogli zakończyć wcześniej udział w badaniu i dołączyć do próby *MELTEMI* (obecnie w toku), gdzie otrzymywali benralizumab dawkowany tak, jak w badaniu *BORA*.

Celem badania *BORA* była dalsza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa benralizumabu. Jako główny punkt końcowy przyjęto bezpieczeństwo i tolerancję leczenia benralizumabem przez okres 56 tygodni (pacjenci dorośli) lub 108 tygodni (chorzy w wieku 12-17 lat). W próbie *BORA* nie założono formalnej hipotezy statystycznej do sprawdzenia ze względu na brak uwzględnienia komparatora w postaci placebo. Do grup BEN Q4W + SoC i BEN Q8W + SoC włączono odpowiednio 633 i 639 chorych otrzymujących w poprzedzających badaniach klinicznych analogiczną interwencję, a przydzielono losowo odpowiednio 320 i 334 pacjentów przyjmujących wcześniej placebo.

Wyjściowa charakterystyka grupy BEN Q8W + SoC była zbliżona dla pacjentów przyjmujących w poprzedzającym badaniu klinicznym benralizumab oraz dla tych przyjmujących wcześniej preparat placebo w odniesieniu do prawie wszystkich opisanych parametrów. Wyjątkiem była mediana liczby eozynofili we krwi, która w podgrupie BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC wynosiła 33/µl (zakres: 0-1690), a w podgrupie PBO + SoC/BEN Q8W + SoC 399/µl (zakres: 0-2430), co wynikało z faktu, że pierwsza ze wspomnianych grup otrzymywała leczenie benralizumabem w ramach badania podstawowego. Włączeni pacjenci mieli średnio ok. 49 lat, a zdecydowana większość (≥ 90% wyróżnionych podgrup) była w grupie wiekowej 18-75 lat. Ok. 40% chorych w grupie BEN Q8W + SoC stanowili mężczyźni, a zdecydowana większość chorych (sumarycznie 77%) była rasy białej.

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia astmy. Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią **< 300 komórek/µl**, średnia roczna częstość zaostrzeń łącznie w grupie chorych otrzymujących benralizumab wyniosła 0,64 (95% CI: 0,55; 0,74). Ogółem, średnia liczba zaostrzeń przypadająca na pacjenta (łącznie dla obu grup leczenia) wyniosła 0,7 (SD: 1,3). Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na

szpitalnym oddziale ratunkowym były stosunkowo rzadkie i dotyczyły niewielkiego odsetka pacjentów – ogółem 3% (9/266) wśród chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl; roczne częstości zaostrzeń wyniosły średnio 0,04 (95% CI: 0,02; 0,07) w tej podgrupie. Odsetek pacjentów z przynajmniej jednym zaostrzeniem astmy, które wymagało hospitalizacji, był również niski i wśród chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl wynosił 4% wśród pacjentów otrzymujących benralizumab, a roczna częstość zaostrzeń w tej grupie wyniosła 0,05 (95% CI: 0,03; 0,09).

Zmiana FEV_1 (mierzonej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela). Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią **< 300 komórek/µl** średnia zmiana FEV_1 w ramach badania *BORA* u chorych otrzymujących benralizumab wyniosła po 48 tygodniach 0,025 (95% CI: -0,018; 0,068); przedstawione przedziały ufności nie wskazywały, by obserwowane zmiany były znamienne statystycznie. Natomiast zmiana FEV_1 po 56 tygodniach leczenia u chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl wyniosła -0,001 (95% CI: -0,042; 0,040) i również nie była znamienna statystycznie. W obu przypadkach, obserwowane zmiany nie były istotne klinicznie (≥ 200 ml).

Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ (ang. *Asthma Control Questionnaire*). Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią **< 300 komórek/µl** średnia zmiana od wartości wyjściowej wyniku ACQ-6 wśród pacjentów leczonych benralizumabem w ramach badania *BORA* po 48 tygodniach wskazywała na istotną poprawę kontroli objawów astmy w ciągu 48 tygodni leczenia – zmiana ta wyniosła -0,14 (95% CI: -0,25; -0,04) i była znamienna statystycznie. W ocenie po 56 tygodniach obserwowano liczbowe zmniejszenie (poprawę) wyniku ACQ-6 ale przedstawione przedziały ufności wskazywały, że obserwowane zmiany nie były znamienne statystycznie: -0,10 (95% CI: -0,22; 0,02). Obserwowane zmiany nie osiągnęły progu istotności klinicznej (zmiana o przynajmniej 0,5 punktu).

Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*). Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią **< 300 komórek/µl** w całej analizowanej grupie otrzymującej benralizumab po 48 tygodniach badania *BORA* odnotowano poprawę oceny jakości życia i była ona znamienna statystycznie: 0,12 (95% CI: 0,01; 0,23). Wynik po 56 tygodniach wyniósł 0,11 (95% CI: -0,02; 0,24) i nie był znamienny statystycznie. W obu przypadkach nie osiągnięto progu istotności klinicznej (zmiana o przynajmniej 0,5 punktu).

Ocena zużycia doustnych kortykosteroidów. Na końcu fazy podstawowej badania *ZONDA*, większość (45, 70,3%) pacjentów uzyskała zmniejszenie dawki OCS o ≥ 50 %, natomiast 27 (42,2%) chorych uzyskało zmniejszenie dawki OCS o przynajmniej 90%. Ogólnie, odsetki te były utrzymywane w kolejnych tygodniach badania *BORA* i po 24 tygodniach liczba chorych ze zmniejszeniem doustnych OCS ≥ 50 procent wyniosła 44 (75,9%), z czego 23 (39,7%) chorych miało redukcję dawki o 90% lub większą. Efekt ten utrzymywał się również w dalszym okresie i po 56 tygodniach odsetki te wyniosły odpowiednio 75% oraz 39% - liczba pacjentów ocenianych w 56 tygodniu była jednak niższa (n = 28), z uwagi na przejście części chorych do badania *MELTEMI*, kolejnej fazy wydłużonej ukierunkowanej na ocenie bezpieczeństwa, która obecnie jest wciąż prowadzona.

Bezpieczeństwo

Łączna populacja bezpieczeństwa. W próbie *BORA* jakiekolwiek AEs raportowano u 71%

pacjentów, którzy kontynuowali leczenie benralizumabem oraz u 65% chorych, którzy wcześniej otrzymywali placebo. Najczęściej raportowano wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych: 16% vs 15%, odpowiednio dla BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC i PBO + SoC/BEN Q8W + SoC. Odsetek AEs prowadzących do zakończenia leczenia w obu grupach był niski i wynosił 2%. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 10% chorych w grupie BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC i 11% w grupie PBO + SoC/BEN Q8W + SoC. AEs prowadzące do zgonu były raportowane niezależnie od czasu, kiedy pacjenci zaczęli otrzymywać benralizumab. Odsetek w obu grupach wynosił < 1%. W grupie BEN Q8W + SoC/ BEN Q8W + SoC raportowano 2 przypadki zgonu: z powodu posocznicy płucnej i zakażenia ogólnego. W grupie pacjentów otrzymujących wcześniej placebo i przypisanych do schematu BEN Q8W + SoC odnotowano zgon w wyniku udaru niedokrwiennego. Odsetek raportowanych reakcji w miejscu podania benralizumabu w próbie *BORA* był niewielki w obu grupach (2% i 1% odpowiednio dla BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC i PBO + SoC/BEN Q8W + SoC). Reakcje ogólnoustrojowe związane z nadwrażliwością raportowano u 1% chorych w grupie BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC i 2% w grupie PBO + SoC. Odsetek pacjentów, u których odnotowano ogólnoustrojowe reakcje, które w ocenie badaczy były związane z nadwrażliwością wynosił poniżej 1% w każdej z grup. U jednego pacjenta w obu grupach wystąpiła pokrzywka.

Benralizumab – analizy zintegrowane badań podstawowych i fazy wydłużonej

W publikacji *FitzGerald 2019* opisano zintegrowaną analizę 2 lat leczenia wśród pacjentów przyjmujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów, uczestniczących w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy przystąpili potem do próby *BORA*. Podobne założenia miała zintegrowana analiza opisana w publikacji *Bourdin 2019*, gdzie włączono pacjentów przyjmujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów przydzielonych do grup BEN Q4W + SoC i BEN Q8W + SoC w badaniu *ZONDA*, którzy później przystąpili do próby *BORA*. W zintegrowanych analizach nie uwzględniono chorych z grup PBO + SoC w badaniach *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA*, gdyż przez późniejszą randomizację w badaniu *BORA* do grup BEN Q4W + SoC i BEN Q8W + SoC nie otrzymywali tej samej interwencji przez cały okres obserwacji. W grupach BEN Q8W + SoC w zintegrowanych analizach *FitzGerald 2019* i *Bourdin 2019* średni czas leczenia benralizumabem wynosił odpowiednio 24,6 (SD: 2,4) miesiąca i 586,55 (SD: 35,266) dni.

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia astmy. U 64 pacjentów **z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl** w zintegrowanej analizie badań *ZONDA* i *BORA* oceniano częstość zaostrzeń w 1,5 rocznym okresie obserwacji – średnia roczna częstość zaostrzeń w tej grupie pacjentów wyniosła 0,40 na końcu okresu leczenia badania *ZONDA*, oraz 0,57 na końcu fazy wydłużonej *BORA*. Zaznaczono, że każde z obserwowanych zaostrzeń wymagało użycia systemowych kortykosteroidów (w tym OCS). Odsetek chorych u których stwierdzono przynajmniej 1 zaostrzenie astmy prowadzące do wizyty na SOR lub hospitalizacji wynosił 3,1% (2/64 chorych).

Wśród 166 pacjentów **z eozynofilią < 300 komórek/µl** otrzymujących benralizumab w zalecanym schemacie, przynajmniej jedno zaostrzenie astmy w okresie zintegrowanej analizy odnotowano u 90 (54%), natomiast roczną częstość

zaostrzeń ustalono na 0,68 (95% CI: 0,60; 0,77). Średnia częstość zaostrzeń przypadająca na jednego pacjenta wynosiła 1,4 (SD: 2,0). Przynajmniej jedno zaostrzenie astmy, które wymagało wizyty na SOR lub hospitalizacji odnotowano u 19 (11%) chorych: roczna częstość takich zaostrzeń wyniosła 0,08 (95% CI: 0,05; 0,12), natomiast średnia liczba zaostrzeń przypadająca na jednego pacjenta wyniosła 0,2 (SD: 0,5). Z kolei, zaostrzenia wymagające hospitalizacji zaobserwowano u 12 (7%) z tej podgrupy: roczna częstość takich zaostrzeń wyniosła 0,05 (95% CI: 0,03; 0,08), natomiast średnia liczba zaostrzeń przypadająca na jednego pacjenta wyniosła 0,1 (SD: 0,5).

Zmiana FEV_1 (mierzonej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela). Wśród pacjentów z wyjściową **eozynofilią < 300 komórek/µl**, średnia wyjściowa wartość FEV_1 wynosiła 1,758 (SD: 0,612) litra. Na końcu fazy głównej badań pierwotnych (tzn. po 48 tygodniach w przypadku badania *SIROCCO* oraz po 56 tygodniach *CALIMA*) wartość ta uległa poprawie o średnio 0,174 (SD: 0,421) litra, natomiast w całym okresie obserwacji analizy zintegrowanej (po 56 tygodniach fazy wydłużonej) zmiana ta wyniosła 0,134 (SD: 0,446). W obu przypadkach, zmiany nie były istotne klinicznie (≥ 200 ml).

Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ (ang. *Asthma Control Questionnaire*). Wśród chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, średni wyjściowy wynik ACQ-6 wyniósł 2,76 punktów (SD: 0,92). Na końcu okresu leczenia w ramach pierwotnych prób klinicznych uległ on zmniejszeniu (poprawie) o średnio -1,09 (SD: 0,99) punktu, natomiast zmiana od wartości wyjściowej na końcu fazy wydłużonej wyniosła -1,16 (SD: 1,03) punktu. W obu przypadkach obserwowane zmiany były istotne klinicznie (zmiana ≥ 0,5 punktu).

Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*). U pacjentów z **eozynofilią < 300 komórek/µl** średni wyjściowy wynik AQLQ wyniósł 3,96 (SD: 1,01) punktów i jakość życia na końcu faz podstawowych analizowanych badań uległa poprawie: zmiana wyniosła 1,58 (SD: 1,23) punktów. Trend ten utrzymywał się również w dalszym okresie leczenia i na końcu obserwacji średnia zmiana wyniku AQLQ wśród chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl wyniosła 1,28 (SD: 1,07) punktów. Obserwowane zmiany były istotne klinicznie (zmiany o ≥ 0,5 punktu).

Ocena zużycia doustnych kortykosteroidów. Analiza dotyczyła populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl. W 1,5 rocznym okresie leczenia benralizumabem, roczna skumulowana dawka OCS wyniosła średnio 2,52 grama w całej ocenianej populacji (n = 64): 1,40 wśród chorych z wyjściową dawką OCS ≤ 12,5 mg/dzień (n = 38), oraz 4,15 wśród chorych z wyjściową dawkę OCS > 12, 5 mg/dzień (n = 26). Ogółem, mediana skumulowanej dawki OCS, jeśli oceniani pacjenci pozostaliby na dawkowaniu stosowanym wyjściowo, po 1,5 roku wyniosłaby 5,74 gramy – natomiast po zastosowaniu benralizumabu, mediana ta wyniosła 2,98 grama. Oznaczało to zmniejszenie mediany skumulowanej dawki OCS w okresie 1,5 roku o 2,76 gramów po zastosowaniu benralizumabu.

Bezpieczeństwo

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl. W publikacji *Bourdin 2019* jakiekolwiek AEs odnotowano u 90,3% pacjentów, ze wskaźnikiem AEs 56,24/100 pacjentolat. Najczęściej raportowane AEs dotyczyły schorzeń układu oddechowego, były to: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (u 38,7% pacjentów) oraz zapalenie oskrzeli (u 29,0% chorych).

Jakiekolwiek AEs prowadzące do zakończenia leczenia raportowano u 6,5% pacjentów przyjmujących benralizumab. Odsetek jakichkolwiek SAEs w populacji FAS wynosił 25,8%. Nie raportowano żadnych zgonów w wyniku AEs w odniesieniu do analizy FAS. W publikacji *Bourdin 2019* nie podano informacji odnośnie reakcji w miejscu podania leku. Autorzy *Bourdin 2019* podali, że w trakcie badania *ZONDA* (w populacji APS) odnotowano jeden przypadek lekkiej (*mild*) reakcji ogólnoustrojowej związanej z nadwrażliwością, objawiającą się alergicznym zapaleniem skóry w miejscu podania leku, co doprowadziło do przerwania leczenia u tego pacjenta. W populacji FAS nie odnotowano żadnych przypadków reakcji ogólnoustrojowej związanej z nadwrażliwością.

Łączna populacja bezpieczeństwa. W publikacji *FitzGerald 2019* jakiekolwiek zdarzenie niepożądane raportowano u 85% chorych, wskaźnik AEs wynosił 41,48/100 pacjentolat. Najczęściej raportowano AEs dotyczące układu oddechowego: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, które odnotowano u 27% pacjentów, zakażenie górnych dróg oddechowych (odnotowane u 13% chorych) oraz zapalenie oskrzeli (raportowane u 13% pacjentów). Jakiekolwiek AEs prowadzące do zakończenia leczenia raportowano u 2% pacjentów przyjmujących benralizumab. Odsetek jakichkolwiek SAEs w populacji FAS wynosił 15%. Zgon w wyniku zdarzeń niepożądanych raportowano u 2 pacjentów otrzymujących benralizumab. Reakcje w miejscu podania produktu leczniczego benralizumab wystąpiły u 4% pacjentów przyjmujących leczenie. Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością na produkt leczniczy wystąpiły u 4% pacjentów przyjmujących leczenie, częstość AEs wynosiła 1,81 zdarzeń na 100 pacjentolat.

Benralizumab vs omalizumab – porównanie pośrednie

W ramach porównania pośredniego, zaplanowano porównanie benralizumabu z omalizumabem przez wspólny komparator, którym była standardowa terapia ciężkiej astmy, stosowana przez ocenianych pacjentów (w ramach badań, w celu utrzymania zaślepienia, tam, gdzie je stosowano, chorzy otrzymywali również placebo).

W porównaniu pośrednim przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej leczenia, w zakresie wybranych punktów końcowych, które oceniano zarówno po stronie benralizumabu, jak i po stronie omalizumabu: rocznej częstości zaostrzeń astmy (w tym zaostrzeń wymagających hospitalizacji), zmiany wartości parametru czynności płuc FEV_1, zmiany wyniku kwestionariusza ACQ-6, zmian wyniku kwestionariusza AQLQ (ocena jakości życia) oraz oceny zużycia doustnych glikokortykosteroidów: procentowego zmniejszenia dawki w stosunku do wyjściowej, oraz odsetka pacjentów którzy mogli zrezygnować z terapii doustnymi glikokortykosteroidami. W ramach porównania pośredniego bezpieczeństwa benralizumabu oraz omalizumabu uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, oraz zdarzenia niepożądane skutkujące zakończeniem leczenia, a także poszczególne zdarzenia niepożądane (wskazywane jako najczęstsze dla ocenianych leków): ból głowy, zapalenie (ból) gardła, oraz reakcje w miejscu iniekcji.

Porównanie pośrednie zaplanowano dla populacji chorych, którzy jednocześnie kwalifikowaliby się do terapii benralizumabem oraz

omalizumabem, o nachodzących się fenotypach astmy eozynofilowej i alergicznej, ale taką podgrupę chorych wyróżniono jedynie po stronie benralizumabu, w publikacji *Chipps 2018*. Po stronie omalizumabu, dostępne dane w większości dotyczyły całej populacji kwalifikującej się do leczenia omalizumabem – odnaleziono co prawda publikację *Siergiejko 2011*, prezentującą dodatkowe wyniki do badania *EXALT* w populacji chorych otrzymujących wyjściowo OCS, jednak w porównaniu pośrednim udało się wykorzystać jedynie informacje odnośnie zmian zużycia OCS z tej publikacji. Dodatkowo, analiza w publikacji *Chipps 2018* została przedstawiona w całej ocenianej populacji oraz w podgrupie chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, która była bardziej zbliżona do poszukiwanej populacji docelowej – ale nie wyróżniono wyników dla chorych stosujących wyjściowo OCS. Z kolei, udostępnione przez Podmiot Odpowiedzialny dodatkowe analizy badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ANDHI* pozwoliły na analizę skuteczności benralizumabu bezpośrednio w poszukiwanej populacji docelowej, czyli dorosłych chorych, otrzymujących wysokie dawki ICS/LABA, z wyjściową eozynofilią wynoszącą ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymujących doustne glikokortykosteroidy. W związku z tym, zaplanowano kilka wariantów porównania pośredniego, wyróżnionych w zależności od danych wykorzystanych po stronie benralizumabu:

- analiza w której po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla szerszej populacji (kwalifikującej się do leczenia benralizumabem bez względu na kwalifikacje do terapii omalizumabem), w podgrupie chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl stosujących wyjściowo OCS – w ramach tego wariantu, korzystano z nieopublikowanych analiz dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny;
- analiza w której po stronie benralizumabu po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla populacji < 300 komórek/µl, która otrzymywała wyjściowo OCS (dane z publikacji *Bleecker 2018*, analiza badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*);
- analiza w której po stronie benralizumabu wykorzystano dane z publikacji *Chipps 2018*, dla chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (niezależnie od stosowanych wyjściowo OCS);
- analiza w której po stronie benralizumabu wykorzystano dane z publikacji *Chipps 2018*, dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w tej publikacji (niezależnie od stosowanych wyjściowo OCS).

Po stronie omalizumabu wykorzystywano dane z włączonych dla tego leku badań: *Chanez 2010*, *ETOPA* (*Ayres 2004, Niven 2008*), *EXALT* (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*), *EXTRA* (*Hanania 2011*, *Hanania 2013*), *INNOVATE* (*Humbert 2005*, *Humbert 2008*) oraz *QUALITX* (*Rubin 2012*) i *Li 2020* (*Li 2016, Li 2020*). Gdy była taka możliwość, wykonywano metaanalizę danych, w pozostałych przypadkach wykorzystywano dane z pojedynczych prób.

Wszystkie odnalezione próby dotyczące omalizumabu były wieloośrodkowymi badaniami RCT, uwzględniającymi od 78 do 427 chorych w grupach omalizumabu oraz od 38 do 423 w grupach placebo. Okres obserwacji w tych badaniach wynosił od 20 do 52 tygodni i wszystkie były sponsorowane przez firmę Novartis (dodatkowo, badanie *EXTRA* sponsorowała firma *Genentech*).

Ogólnie, w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim oceniane populacje były zbliżone. Średnia wieku chorych wynosiła około

40-50 lat. Odsetek mężczyzn wynosił w poszczególnych podgrupach ok. 20-40% (poza podgrupą PBO + SoC badania *ANDHI*, gdzie 64,3% chorych było płci męskiej). Zdecydowana większość chorych była rasy białej, w tym 50,0-88,5% grup w badaniach oceniających benralizumabu i 57,9%-78,1% grup w próbach oceniających omalizumab (brak danych dla badań *EXALT* i *ETOPA*). Włączeni chorzy charakteryzowali się podobnym procentem należnej wartości FEV_1, wynoszącym ok. 60% (zakres: 55,1%-68,4%). W analizie *Chipps 2018* mediana liczby eozynofili we krwi wynosiła 350/µl (brak danych dla opisywanych podgrup badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ANDHI*), dla prób omalizumabu dostępna była jedynie średnia liczba eozynofili we krwi w badaniu *EXTRA*, wynosząca 358/µl (SD: 332) w grupie OMA i 344/µl (SD:289) w grupie PBO + SoC. Średni poziom IgE mierzonych w surowicy wynosił w badaniach oceniających omalizumab około 200 do 250 kIU/l (z wyjątkiem badania *ETOPA*, w którym nie podano danych dotyczących stężenia IgE w podgrupie chorych z ciężką astmą), a wartość mediany od 138,0 do 235 kIU/l (dane dla badań *Chanez 2010*, *EXALT* [populacja ogólna], *INNOVATE* i *QUALITX*), a w próbach dotyczących skuteczności benralizumabu dostępna była jedynie mediana poziomu IgE w analizie *Chipps 2018*: 182,5 (zakres: 31,1-645,5) kIU/l.

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia astmy. Na podstawie przeprowadzonych porównań odnotowano istotnie niższą częstość zaostrzeń po zastosowaniu benralizumabu w porównaniu z omalizumabem, gdy po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla podgrupy chorych **z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymujących wyjściowo OCS**: stosunek AER w grupie benralizumabu do grupy omalizumabu wyniósł 0,59 (95% CI: 0,35; 0,99). W pozostałych wariantach analizy nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości zaostrzeń astmy: 0,72 (95% CI: 0,40; 1,29) w wariancie dla populacji benralizumabu **z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, otrzymujących wyjściowo OCS,** 1,21 (95% CI: 0,77; 1,90) w wariancie dla populacji benralizumabu **z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (bez względu na stosowanie OCS), kwalifikującej się do terapii omalizumabem** oraz 1,03 (95% CI: 0,72; 1,47) dla wariantu w populacji benralizumabu **ogólnie kwalifikującej się do terapii omalizumabem.**

[redacted]

[redacted]

Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ (ang. *Asthma Control Questionnaire*). Wyniki porównania pośredniego oceny kontroli objawów astmy według kwestionariusza ACQ wskazywały na brak istotnych różnic w skuteczności porównywanych interwencji w zakresie poprawy kontroli objawów astmy –w analizie opartej na populacji **z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymujących wyjściowo OCS:** MD = 0,139 (95% CI: -0,758; 1,037), a także w analizach wykorzystujących dane z publikacji *Chipps 2018* – w podgrupie pacjentów **z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (bez względu na stosowanie OCS), kwalifikującej się do terapii omalizumabem,** MD = 0,436 (95% CI: -0,395; 1,267), oraz w populacji **ogólnie kwalifikującej się do terapii omalizumabem,** MD = 0,296 (95% CI: -0,506; 1,098). Również w analizie opartej na populacji **z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, otrzymujących wyjściowo OCS,** nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: MD = -0,004 (95% CI: -0,942; 0,934). W żadnym przypadku różnice nie osiągnęły progu istotności klinicznej (zmiana ≥ 0,5 punktu).

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

[redacted]

Bezpieczeństwo

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla najszerszej dostępnej populacji, czyli wszystkich pacjentów biorących udział w badaniach *SIROCCO* oraz *CALIMA*. W przeprowadzonych porównaniach nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy benralizumabem a omalizumabem w poszczególnych kategoriach zdarzeń niepożądanych – AEs ogółem: RR = 0,92 (95% CI: 0,82; 1,03), ciężkie AEs: RR = 0,96 (95% CI: 0,66; 1,41), AEs związane z leczeniem: RR = 1,20 (95% CI: 0,62; 2,33), AEs prowadzące do zgonu: RR = 9,60 (95% CI: 9,68; 135,10), zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: RR = 1,58 (95% CI: 0,57; 4,36). Nie odnotowano również różnic w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych często zgłaszanych przy stosowaniu obu leków – bólu głowy: RR = 1,22 (95% CI: 0,70; 2,13), zapalenia (bólu) gardła: RR = 0,25 (95% CI: 0,03; 2,00) oraz reakcji w miejscu iniekcji: RR = 0,95 (95% CI: 0,08; 11,34).

Podsumowanie wyników analizy klinicznej

Metaanaliza wyników badań *SIROCCO/CALIMA/ANDHI* obejmująca podgrupę dorosłych pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą, [redacted] wskazuje, że benralizumab w porównaniu do standardowego leczenia:

[redacted]

[redacted]

Wyniki te są spójne z wynikami badania *ZONDA*, w którym oceniano leczenie benralizumabem w populacji chorych na ciężką astmę z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl stosujących przewlekle OCS, u których zaobserwowano:

- Medianę % redukcji dawki doustnych glikokortykosteroidów: 75% (zakres: -50%; 100%) vs 25% (zakres: -150%; 100%) w grupie placebo (p < 0,001 dla różnicy między grupami).
- Odstawienie sterydów u 52 % pacjentów (u których stosowano dawkę < 12,5 mg prednizonu) vs 19% w grupie placebo, OR: 4,19 (95% CI: 1,58 to 11,12), p= 0,002).
- Redukcję zaostrzeń o 70% w porównaniu z placebo: RR = 0,30 (95% CI: 0,17; 0,53), p<0,001.
- Redukcję zaostrzeń z hospitalizacją o 93% vs placebo: RR = 0,07 (95%CI: 0,01; 0,63), p=0,018.
- Wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia astmy: HR = 0,32 (95% CI: 0,17; 0,57), p<0,001.

Powyższe obserwacje zostały również potwierdzone w badaniach prowadzonych w populacji, która była zbliżona do łącznej populacji programu lekowego po poszerzeniu (próba eksperymentalna RCT *ANDHI* oraz badanie prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej *Padilla-Galo 2020*):

- W badaniu *ANDHI* odnotowano, dla porównania benralizumabu ze standardowym leczeniem:
  - 49% redukcję rocznej częstości zaostrzeń w grupie otrzymującej benralizumab, w porównaniu do standardowego leczenia: częstość względna wyniosła 0,51 (95% CI: 0,39; 0,65), p < 0,0001
  - Istotne wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia astmy: HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,67), p < 0,0001;
  - Istotną statystycznie i klinicznie poprawę jakości życia według kwestionariusza SGRQ już od 4 tygodnia, z różnicą wynoszącą po 24 tygodniach leczenia -8,11 (95% CI: -11.41; -4,82) punktów, p < 0,0001, przy czym szansa uzyskania klinicznie istotnej poprawy była niemal dwukrotnie, istotnie większa wśród chorych otrzymujących benralizumab: OR = 1,91 (95% CI: 1,30; 2,81); p = 0,0010;
  - Istotną statystycznie poprawę kontroli astmy według kwestionariusza ACQ-6 już od 2 tygodnia, z różnicą wynoszącą po 24 tygodniach leczenia -0,46 (95% CI: -0,65; -0,27) punktów, p < 0,0001, przy czym szansa uzyskania klinicznie istotnej poprawy była istotnie większa wśród chorych otrzymujących benralizumab: OR = 1,53 (95% CI: 1,07; 2,20); p = 0,0193;
  - Istotną poprawę czynności płuc, wyrażoną zwiększeniem wartości FEV1 po 24 tygodniach leczenia: MD = 160 ml (95% CI: 90; 230), p < 0,0001
- W badaniu *Padilla-Galo 2020* po 6 miesiącach leczenia benralizumabem odnotowano:
  - Istotne zmniejszenie odsetka chorych wymagających przewlekłego stosowania OCS, z 40% do 19% (p = 0,008), do tego odnotowano istotne zmniejszenie średniej dawki prednizonu z 19,6 mg do 5 mg (p = 0,007), oraz budezonidu (lub

równoważnika), z 956 µg do 714 µg (p = 0,001);
- Istotną statystycznie i klinicznie poprawę kontroli objawów astmy w ocenie kwestionariusza ACT: średni wzrost o 7,1 pkt (p < 0,001);
- Istotny wzrost odsetka osób uzyskujących kontrolę astmy z 4,8% do 81% (p < 0,001);
- Istotną poprawę czynności płuc: FEV1 wyrażona w procentach uległa zwiększeniu z 64,3% do 76,0% (p < 0,001).

Wnioski

Eozynofilowy fenotyp astmy oskrzelowej wiąże się z cięższym przebiegiem, częstszymi zaostrzeniami wpływającymi na codzienną aktywność oraz rzutującymi na jakość życia pacjentów niezależnie od poziomu eozynofilii. Benralizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko eozynofilom, jest rekomendowane w aktualnych międzynarodowych wytycznych GINA 2020 do leczenia ciężkiej, niekontrolowanej astmy eozynofilowej, niezależnie od poziomu eozynofilii we krwi obwodowej. W wytycznych także podkreśla się, że u pacjentów z ciężką postacią astmy, u których występują zaostrzenia i brak kontroli objawów pomimo stosowania wysokich dawek leków wziewnych, zaleca się wdrożenie leczenia biologicznego, a z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa nie zaleca się przewlekłego stosowania systemowych glikokortykosteroidów, co wiąże się z ryzykiem rozwoju cukrzycy posterydowej, nadciśnienia tętniczego, wzrostu masy ciała, ścieńczenia skóry, łatwego siniaczenia się, infekcji (w tym grzybiczych), depresji, bezsenności, miopatii, zaćmy, jaskry czy osteoporozy i złamań kości.

Benralizumab jest refundowanym obecnie w polskich warunkach w ramach programu lekowego, ale jedynie u chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 350 komórek/µl. Pacjenci z niższą eozynofilią, zwłaszcza ci wymagający przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów celem utrzymania kontroli objawów astmy mogliby odnieść dodatkowe korzyści z terapii benralizumabem – poza kontrolą zaostrzeń astmy, terapia ta pozwala zmniejszyć intensywność stosowania OCS, co bezpośrednio może przekładać się na zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych i w konsekwencji poprawiać jakość życia pacjentów. Obecnie jednak taka podgrupa nie jest objęta kryteriami włączenia do programu lekowego, istnieje więc u nich silna niezaspokojona potrzeba medyczna. [redacted]

Korzystny efekt kliniczny benralizumabu został potwierdzony w dużych, wiarygodnych badaniach klinicznych z randomizacją, prowadzonych w populacji chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową, w szerokim zakresie eozynofilii: *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA* oraz *ANDHI*. W badaniach tych obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń astmy, w tym zaostrzeń wymagających hospitalizacji, a także wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia astmy po zastosowaniu benralizumabu, w stosunku do standardowego leczenia. Co istotne, leczenie benralizumabem pozwalało również znacznie zredukować dawkę stosowanych doustnie glikokortykosteroidów, a u około połowy chorych pozwalało na całkowitą rezygnację z takiego leczenia. Wyniki w podgrupie chorych, o których planowane jest poszerzenie

programu lekowego były spójne z tymi obserwowanymi w szerszej populacji. Do tego, wyniki badań prowadzonych w łącznej populacji, zbliżonej do programu lekowego po poszerzeniu (eksperymentalne badanie RCT *ANDHI* oraz prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej *Padilla-Galo 2020*) wskazywały na istotną poprawę częstości zaostrzeń i parametrów spirometrycznych, przy istotnej (również klinicznie) poprawie kontroli objawów choroby oraz jakości życia.

Profil bezpieczeństwa benralizumabu był dobry, z najczęściej raportowanymi zdarzeniami zapalenia gardła, bólu głowy oraz gorączki i reakcji nadwrażliwości, i w większości nie odbiegał istotnie od profilu standardowego leczenia stosowanego w celu utrzymania kontroli astmy.

Poszerzenie obecnego programu lekowego o chorych z eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, którzy stosują przewlekle doustne glikokortykosteroidy może prowadzić do lepszej kontroli astmy, zmniejszenia intensywności obecnie stosowanej terapii OCS, a w konsekwencji zapewni poprawę bezpieczeństwa stosowanego leczenia, co przełoży się na poprawę jakości życia w tej grupie pacjentów.

ANALIZA KLINICZNA

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Fasenra (benralizumab) [redacted].

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 01/08/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby [redacted] w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza [redacted] do uzyskania konsensusu.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 14 stycznia 2021 r.):

- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) – lata 2010-2020;
- American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) – lata 2010-2020;
- American Thoracic Society (ATS)– lata 2010-2020;
- European Respiratory Society (ERS) – lata 2010-2019;
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress (EAACI) – lata 2010-2020.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w

tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	benralizumab[all]
2	asthma[all]
3	#1 AND #2

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('benralizumab'/exp OR benralizumab) AND [embase]/lim
2	'asthma' AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	benralizumab
2	asthma
3	#1 AND #2

Wyszukiwanie przeprowadzono do 4 stycznia 2021 roku.

Przeprowadzono także dodatkowe wyszukiwanie celem wykonania porównania pośredniego z omalizumabem (komparator dodatkowy) w populacji o nachodzących fenotypach astmy eozynofilowej i alergicznej, którego szczegóły przedstawiono w załącznikach.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Fasenra 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (**P.** z ang. *Population*)	▪ pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową [redacted]	▪ osoby < 18 rż, przy czym dopuszczano badania prowadzone w mieszanych wiekowo populacjach obejmujących obok dorosłych także starsze dzieci (12 lat lub więcej) ▪ chorzy z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby, przy czym dopuszczano badania z kryteriami włączenia obejmującymi umiarkowaną lub ciężką astmę, pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników w grupie chorych na astmę ciężką ▪ dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji chorych ze względu na eozynofilię pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników wśród pacjentów z docelową eozynofilią lub zbliżoną do docelowej (kryterium odnośnie badań dla benralizumabu) ▪ dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji chorych ze względu na przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników wśród pacjentów przyjmujących przewlekle doustne glikokortykosteroidy [redacted]
Interwencja (**I.** z ang. *Intervention*)	▪ benralizumab (+ SoC) podawany w zalecanym dawkowaniu według Charakterystyki Produktu Leczniczego: 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym podawane co 4 tygodnie w przypadku pierwszych 3 dawek, a następnie co 8 tygodni	▪ benralizumab stosowany w niezarejestrowanym schemacie dawkowania
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (**C.** z ang. *Comparison*)	▪ standardowe leczenie stosowane w przebiegu ciężkiej astmy oskrzelowej (SoC +/- placebo) ▪ omalizumab (+ SoC) w przypadku pacjentów spełniających jednocześnie kryteria leczenia benralizumabem oraz omalizumabem- celem wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator: badania porównujące omalizumab (+ SoC) versus SoC (+/- placebo)	▪ inne leki biologiczne stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej ▪ w przypadku omalizumabu w sytuacji nieodnalezienia wyników w populacji o nachodzących fenotypach astmy alergicznej i eozynofilowej dopuszczano badania prowadzone w populacji ogólnej, spełniającej ogólne kryteria leczenia omalizumabem w obowiązującym programie lekowym
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (**O.** z ang. *Outcomes*)	▪ częstość zaostrzeń astmy, czynność płuc, objawy astmy i ich kontrola (ACQ, TASS, SNOT-22, PGI-C, CGI-C, PSIA, ACT), jakość życia (AQLQ, SGRQ), zużycie leków ratunkowych, konieczność stosowania doustnych glikokortykosteroidów, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo	▪ farmakokinetyka i farmakodynamika
Rodzaj włączonych badań (**S.** z ang *Study design*)	▪ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych ▪ W ramach porównania pośredniego: badania RCT w formie pełnotekstowej	▪ badania *in vitro*, badania na zwierzętach, opisy przypadków ▪ abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone w formie pełnotekstowej (dotyczy benralizumabu)

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009*, *Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
    - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
    - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
    - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa benralizumabu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Zaplanowano włączenie przeglądów systematycznych celowanych na ocenę benralizumabu Q8W w populacji chorych z ciężką astmą eozynofilową [redacted]

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009*, *Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

(URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy [redacted] za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby [redacted]

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy [redacted] wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby [redacted] do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2020*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2020*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5" – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

Metoda Buchera (*Bucher 1997*, *Edwards 2009*) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A *vs* C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B *vs* C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (*Bucher 1997*, *Edwards 2009*). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (*Glenny 2005*, *Gartlehner 2008*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ogółem w ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano 691 opracowań wtórnych. Wśród nich do analizy w pełnym tekście włączono 67 publikacji, wśród których poszukiwano przeglądów systematycznych celowanych na ocenę benralizumabu Q8W w populacji chorych z ciężką astmą eozynofilową [redacted] Nie włączano przy tym opracowań wtórnych, w których rezultaty wyżej wymienionych analiz nie stanowiły głównego celu, a były tylko wspomniane przy okazji w ich treści bądź wynikały z ogólnej charakterystyki pacjentów w uwzględnionych w nich badaniach dotyczących benralizumabu (np. jako opis próby *ZONDA*, w której włączano pacjentów z wyjściową eozynofilią w postaci ≥ 150 komórek/µl).

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego, który spełniłyby powyższe kryteria włączenia.

Zidentyfikowano natomiast jeden przegląd systematyczny (*Ando 2020*), w którym wykonano porównanie pośrednie benralizumabu i dupilumabu za pomocą metaanalizy sieciowej. [redacted] Na podstawie danych z badań *CALIMA* i *SIROCCO* zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń w przypadku benralizumabu podawanego co 8 tygodni w odniesieniu do placebo: RR = 0,77 (95% CrI: 0,52; 1,15) nie osiągnęło progu znamienności statystycznej u takich pacjentów. Wyniki te były zgodne z analizą przedstawioną w publikacji *FitzGerald 2018* i opisaną w niniejszym raporcie, która prezentowała połączone dane BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC z prób *CALIMA* i *SIROCCO* (OR = 0,77 [95% CI: 0,55; 1,09], p = 0,15). Ponadto odnaleziono także 12 przeglądów systematycznych, w których zaprezentowano szczątkowe wyniki dla podgrup chorych z ciężką astmą oskrzelową docelowych dla niniejszego raportu, ale nie stanowiły one głównego celu tych opracowań: *Bourdin 2020* (analiza MAIC dotycząca benralizumabu, mepolizumabu i dupilumabu – przedstawiono rezultaty BEN

Q8W + SoC vs PBO + SoC na podstawie badania *ZONDA* [eozynofilia ≥ 150 komórek/µl]), *Caminati 2019, Kroes 2020* oraz *Walsh 2020* (wyniki z badania *ZONDA* [eozynofilia ≥ 150 komórek/µl]), *Edris 2019* (w suplemencie jednozdaniowa informacja o braku poprawy FEV1 zarówno w podgrupie chorych z eozynofilią < 300 vs ≥ 300 komórek/µl na podstawie badań *SIROCCO* i *CALIMA*), *Hillas 2020* (skrócony opis danych z badań *CALIMA* i *SIROCCO* w podgrupach ≥ 150 komórek/µl oraz w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl [na podstawie uwzględnionych w niniejszym raporcie publikacji *Bleecker 2016*, *FitzGerald 2016* i *Goldman 2017*]), *Mahdavian 2019* (skrócony opis wyników dotyczących rocznej częstości zaostrzeń z badań *ZONDA* oraz *CALIMA* i *SIROCCO* w poszukiwanych podgrupach; ponadto zbiorcze metaanalizy w opracowaniu przeprowadzono w oparciu o dane dla obu schematów dawkowania BEN i/lub z uwzględnieniem zarówno pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej zestawieniu < 300, jak i ≥ 300 komórek/µl), *Maselli 2018* (skrótowe wyniki z badania *ZONDA* [eozynofilia ≥ 150 komórek/µl] oraz prób *CALIMA* i *SIROCCO* [w drugiej wyróżniono podgrupy chorych z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej < 300 i ≥ 300 komórek/µl]), *Menzella 2019* (wyniki z badania *ZONDA* [eozynofilia ≥ 150 komórek/µl]), *Tian 2018* (krótka informacja na temat redukcji rocznej częstości zaostrzeń i FEV_1 w podgrupie chorych z eozynofilią < 300 vs ≥ 300 komórek/µl na podstawie badań *SIROCCO* i *CALIMA*), *Walsh 2020a* (wyniki z badania *ZONDA* [eozynofilia ≥ 150 komórek/µl]) oraz *Walsh 2018* (skrócony opis wyników dla podgrupy ≥ 150 komórek/µl z badania *ZONDA* oraz analizy *Goldman 2017* z badań *CALIMA* i *SIROCCO* [uwzględnionej w niniejszej analizie]).

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 4 stycznia 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1464 trafień: 297 w Pubmed, 1014 w Embase oraz 153 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 337 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 1127 pozycje, spośród których 1063 wykluczono na tym etapie – 19 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 202 było doniesieniami konferencyjnymi, a 691 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 134 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 8 oceniało niewłaściwą interwencję, a 9 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 64 publikacje, spośród których 50 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 4 rekordy były opracowaniami wtórnymi, a w 7 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany. Ponadto 39 publikacji wykluczono z uwagi prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nie opisywanych w raporcie. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 14 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- 4 publikacje opisujące badania z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem: *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*), *SIROCCO* (publikacja *Bleecker 2016*), *CALIMA* (publikacja *FitzGerald 2016*) oraz *ZONDA* (publikacja *Nair 2017*);
- 1 publikację opisującą badanie z randomizacją *BORA* (publikacja *Busse 2018*), w którym pacjenci z grup benralizumabu badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA* kontynuowali leczenie w ramach przypisanych grup, a pacjenci z grupy placebo zostali poddani randomizacji do grup benralizumabu wyróżnionych ze względu na schemat dawkowania (długoterminowa ocena);
- 2 publikacje przedstawiające zintegrowane, dwuletnie analizy na podstawie badań *ZONDA* i *BORA* (publikacja *Bourdin 2019*) oraz badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (publikacja *FitzGerald 2019*);
- 6 publikacji prezentujących dodatkowe analizy wykonane w populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*: *Bleecker 2018*, *Chipps 2018*, *O'Quinn 2019*, *FitzGerald 2018*, *Goldman 2017* oraz *Mathur 2020;*

- 1 publikację prezentującą wyniki obserwacyjnego badania prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Padilla-Galo 2020*

Dodatkowo, uwzględniono doniesienie konferencyjne *Lugogo 2018* w którym zaprezentowano wyniki oceny porannego szczytowego przepływu wydechowego w populacji pacjentów uczestniczących w badaniu *ZONDA*, oraz doniesienia *Canonica 2020* i *Kreindler 2020* prezentujące dodatkowe wyniki do badania *ANDHI*: w pierwszym z nich przedstawiono dodatkowe wyniki dla podgrupy pacjentów z wyjściowo wysokim wynikiem kwestionariusza SNOT-22, natomiast w drugim przedstawiono dodatkową analizę złożonego punktu końcowego – kompleksowej odpowiedzi na leczenie. Z uwagi na fakt, że w odnalezionych publikacjach prezentowano wyniki dla podgrup jedynie zbliżonych do populacji docelowej niniejszej analizy [redacted], Podmiot Odpowiedzialny (będący jednocześnie jednym ze sponsorów odnalezionych badań RCT) dostarczył wyniki dodatkowej, nieopublikowanej analizy badań *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA* oraz *ANDHI* w populacji dokładnie opowiadającej populacji, o którą planowane jest poszerzenie programu lekowego.

Przeprowadzono również dodatkowe wyszukiwanie badań dotyczących uwzględnionego komparatora – omalizumabu. W ramach tego przeglądu poszukiwano badań klinicznych z randomizacją, które porównywały omalizumab ze standardowym leczeniem stosowanym w ciężkiej astmie/placebo. Wyszukiwanie przeprowadzono 4 stycznia 2021 roku, uzyskując łącznie 2352 trafień: 469 w bazie Pubmed, 1290 w Embase oraz 593 w Cochrane. Wśród tych rekordów zidentyfikowano 710 duplikatów i pozostałe 1642 analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń. Na tym etapie analizy wykluczono łącznie 1591 rekordów: 68 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 657 było doniesieniami konferencyjnymi, a 442 prezentowały opracowania wtórne lub poglądowe. W 317 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 17 oceniało niewłaściwą interwencję, a 85 nieprawidłową populację. W 4 publikacjach uwzględniono nieodpowiedni komparator, natomiast liczba rekordów uwzględniających nieodpowiedni punkt końcowy wyniosła 1. Pozostałe 51 rekordów analizowano następnie w postaci pełnych tekstów i w wyniku tej analizy wykluczono dalsze 39 pozycji: 23 z uwagi na nieodpowiednią populację, 1 z powodu zastosowania nieodpowiedniej interwencji, 13 z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych oraz 2 z uwagi na nieodpowiedni rodzaj badania. Ostatecznie zidentyfikowano 7 badań klinicznych, opisanych w 12 publikacjach, które zostały włączone do niniejszej analizy w ramach porównania pośredniego: *Chanez 2010*, *ETOPA* (*Ayres 2004*, *Niven 2008*), *EXALT*

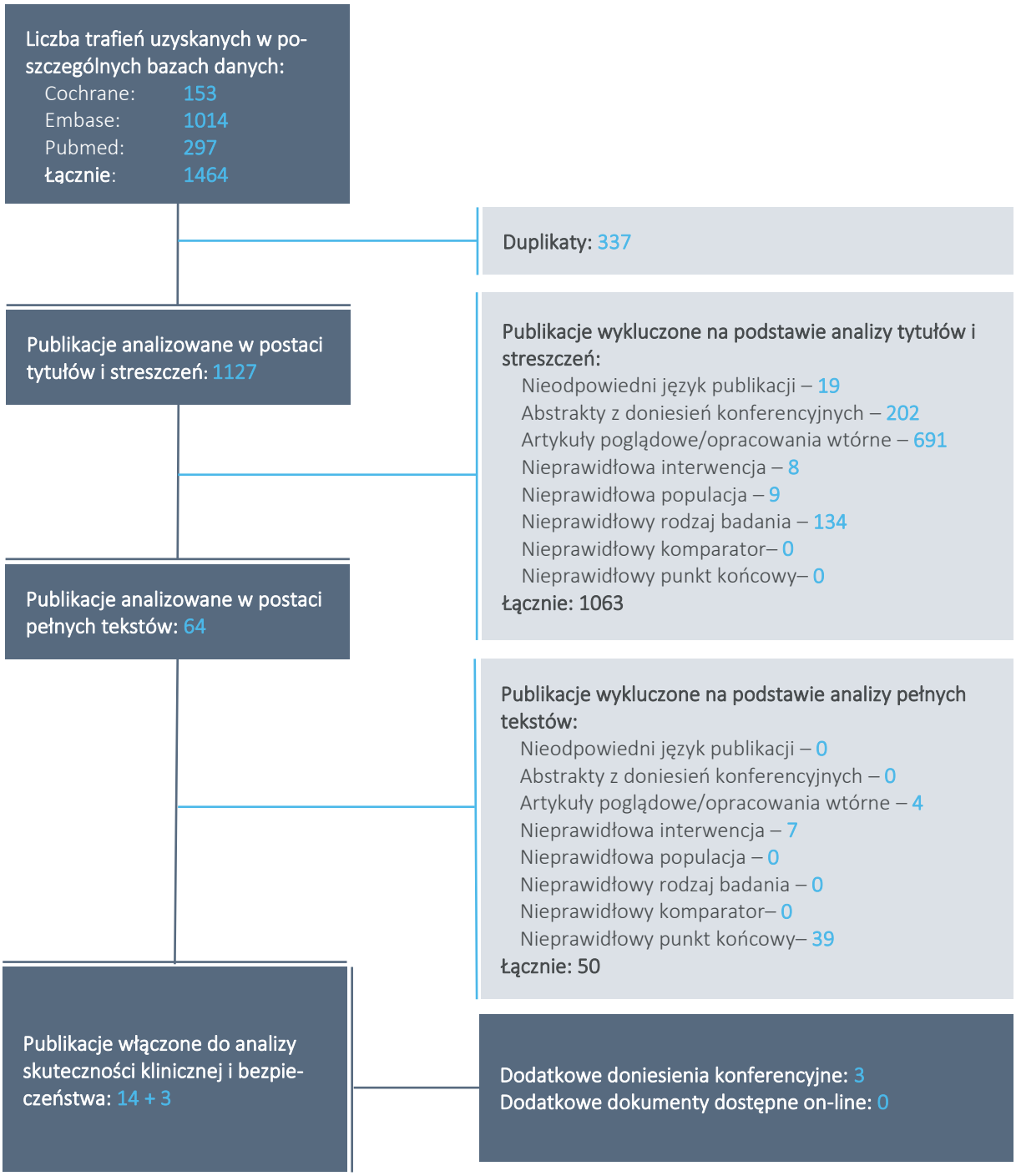
(*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*), *EXTRA* (*Hanania 2011*, *Hanania 2013*), *INNOVATE* (*Humbert 2005*, *Humbert 2008*), *Li 2020* (*Li 2016*, *Li 2020*) oraz *QUALITX* (*Rubin 2012*).

Z uwagi na obszerność wykonanych analiz, opisy podzielono na kilka rozdziałów, pogrupowanych według następującego schematu:

- Rozdział (5) opisujący wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w łącznej populacji pacjentów, którzy będą uwzględnieni w ramach programu lekowego po jego poszerzeniu (czyli obecnie objętych refundacją i wnioskowanej): w ramach tego rozdziału przedstawiono wyniki badania eksperymentalnego *ANDHI*, oraz wyniki próby prowadzonej w rzeczywistej praktyce klinicznej *Padilla-Galo 2020;*
- Rozdział (6) opisujący wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w docelowej populacji chorych: w rozdziale tym przedstawiono wyniki nieopublikowanych analiz dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny dla badań *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA* oraz *ANDHI*;
- Rozdział (7) opisujący opublikowane wyniki badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA* w populacjach wyróżnionych ze względu na eozynofilę w ramach publikacji opisujących wyniki tych badań;
- Rozdział (8) opisujący wyniki długookresowej oceny terapii benralizumabem: w rozdziale tym przedstawiono wyniki dodatkowej fazy do badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA* – próby *BORA*, oraz zintegrowanych dwuletnich analiz;
- Rozdział (9) opisujący wyniki porównania pośredniego, wykonanego dla porównania benralizumabu z omalizumabem przez wspólny komparator – standardowe leczenie stosowane w astmie (SoC).

Proces wyszukiwania badań pierwotnych dla benralizumabu podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej. Wykres podsumowujący wyniki wyszukiwania dla omalizumabu przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Ocena w łącznej populacji programu lekowego (obecnie objętej refundacją i wnioskowanej)

5.1 Benralizumab + SoC vs PBO + SoC – badanie RCT (*ANDHI*)

5.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano badanie z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem – *ANDHI* (NCT03170271), opisane w publikacji *Harrison 2020*, oraz dwóch doniesieniach konferencyjnych (*Canonica 2020*, *Kreindler 2020*) oceniające benralizumab w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej w populacji pacjentów zbliżonej do populacji chorych proponowanego programu lekowego (po poszerzeniu o chorych z eozynofilią 150-350 komórek/µl, stosujących przewlekle OCS). W badaniu uwzględniono dorosłych chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą (≥2 zaostrzenia w ciągu roku poprzedzającego kwalifikację, pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów wraz z dodatkowym leczeniem kontrolującym astmę) i eozynofilią ≥ 150 komórek/µl (≥ 300 komórek/µl lub ≥ 150 komórek/µl przy jednoczesnym spełnieniu jednego z dodatkowych kryteriów, w tym przewlekłego stosowania OCS). Chorych poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej benralizumab (BEN, 30 mg co 8 tygodni, przy czym pierwsze 3 dawki podawano co 4 tygodnie) lub placebo dodane do standardowego leczenia (SoC), przez 24 tygodnie. Informacje odnośnie metodyki badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania *ANDHI*, włączonego do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa benralizumabu.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
superirority	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	24 tygodnie	tak	427 vs 229 (BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC)	mITT^	221 (14 krajów)	AstraZeneca

^ w badaniu zarówno w ocenie skuteczności, jak i bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisanego leczenia (zmodyfikowana populacja ITT – mITT).

W badaniu oceniano hipotezę wyższości terapii benralizumabem nad placebo (hipoteza *superiority*) w trakcie 24-tygodniowego okresu obserwacji. Badanie było stosunkowo dużą próbą kliniczną – objęło łącznie 656 chorych: 427 w grupie benralizumabu oraz 229 w grupie placebo. Chorzy ci stanowili populację, w której oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo: pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisanego leczenia (a więc zmodyfikowaną populację ITT – mITT). Badanie było wieloośrodkową próbą i obejmowało 221 ośrodków z 14 krajów całego świata.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Sponsorem badania była firma AstraZeneca. Badanie rozpoczynał okres skryningu/wstępny (*run-in*), który obejmował 3 pierwsze wizyty– na 4 wizycie dokonywano randomizacji, a następnie oceniano pacjentów w ramach kolejnych wizyt (aż do 11 – szczegóły zamieszczono w rozdziale poświęconym procedurom zastosowanym w badaniu, przedstawionym poniżej).

Oceniane punkty końcowe obejmowały roczną częstość zaostrzeń astmy (AER, główny punkt końcowy badania), czas do pierwszego zaostrzenia astmy, zmianę od wartości wyjściowej wyniku oceny kwestionariusza SGRQ (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*), oraz zmiany wartości wyniku kwestionariusza ACQ-6. Wśród chorych z obecnością polipów nosowych w wywiadzie przeprowadzono również ocenę objawów specyficznych dla tej grupy pacjentów przy użyciu kwestionariusza SNOT-22 (ang. *Sino-Nasal Outcome Test-22*). Oceniano również parametry spirometryczne (FEV_1, PEF), status zdrowotny (skale CGI-C oraz PGI-C), istotne objawy (skala PSIA), oraz bezpieczeństwo.

Badanie zostało zaprojektowane, by z wystarczającą mocą statystyczną móc wykazać różnice w ocenie głównego punktu końcowego (roczna częstość zaostrzeń astmy), a także w ocenie kluczowego dodatkowego punktu końcowego – oceny zmiany wyniku skali SGRQ. Przy założeniu rocznej częstości zaostrzeń w grupie placebo na poziomie 1,25, około 40% zmniejszeniu tej częstości po zastosowaniu benralizumabu, oraz założeniu wartości 1,2 dla parametru kształtu ujemnego rozkładu dwumianowego, któremu podlegała częstość zaostrzeń, oraz przy założeniu średniej różnicy w zmianie SGRQ 5 punktów i jej odchyleniu standardowym 19 punktów, oszacowano że potrzeba uwzględnić 630 pacjentów poddanych randomizacji w stosunku 2:1, by z mocą statystyczną 91% wykazać efekt w ramach oceny głównego punktu końcowego, oraz z mocą 87% dla kluczowego dodatkowego punktu końcowego. Początkowo protokół zakładał uwzględnienie 800 chorych i randomizację w stosunku 1:1, ale z uwagi na początkowe trudności w rekrutacji założenia te zmieniono (randomizacja 2:1, 630 chorych), umożliwiając zwiększenie liczby chorych otrzymujących benralizumab i zmniejszenie liczby pacjentów otrzymujących placebo, przy jednoczesnym zachowaniu pierwotnie oszacowanej mocy statystycznej badania.

W tabeli poniżej przedstawiono przepływ chorych w ramach badania *ANDHI*.

Tabela 6. Przepływ pacjentów w ramach badania *ANDHI*.

Kategoria	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC
Poddani randomizacji	431	229
Nie otrzymali leczenia	4 (0,9%)	0 (0,0%)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Kategoria	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC
Populacja mITT (chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę leku)	427 (99,1%)	229 (100,0%)
Pacjenci którzy ukończyli badanie	398 (92,3%)	218 (95,2%)
Pacjenci przerywający leczenie	24 (5,6%)	10 (4,4%)
AEs	6 (1,4%)	2 (0,9%)
Utrata z obserwacji	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Niespełnienie kryteriów włączenia	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Odstępstwa od protokołu	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	12 (2,8%)	5 (2,2%)
Inne	1 (0,2%)	2 (0,9%)
Pacjenci wycofani z badania	33 (7,7%)	11 (4,8%)
AEs	7 (1,6%)	2 (0,9%)
Utrata z obserwacji	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Decyzja lekarza	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Spełnienie kryteriów zakończenia badania określonych protokołem	2 (0,5%)	1 (0,4%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	17 (3,9%)	5 (2,2%)
Inne	4 (0,9%)	2 (0,9%)

W badaniu ogółem randomizacji poddano 660 osób: 431 do grupy benralizumabu oraz 229 do grupy placebo, ale 4 osoby z grupy BEN Q8W + SoC nie otrzymały przypisanego leczenia, dlatego ostatecznie populację mITT, w której oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowanej terapii, stanowiło 427 (99,1%) chorych w grupie benralizumabu oraz 229 (100%) w grupie kontrolnej (placebo). Ogółem, badanie planowo ukończyło 398 (92,3%) chorych z grupy benralizumabu oraz 218 (95,2%) z grupy placebo. W grupie benralizumabu, badanie zakończyło przedwcześnie 33 (7,7%) chorych (wliczając 4 chorych poddanych randomizacji, którzy nie otrzymali leczenia), natomiast w grupie kontrolnej 11 (4,8%) chorych. Najczęstszą przyczyną zakończenia udziału w badaniu był wniosek pacjenta – dotyczyło to 17 (3,9%) chorych z grupy interwencji oraz 5 (2,2%) z grupy kontrolnej. Zdarzenia niepożądane również były częstą przyczyną zakończenia badania (7 [1,6%] vs 2 [0,9%]), natomiast utratę z obserwacji obserwowano rzadko: wystąpiła jedynie u 1 (0,4%) chorego z grupy placebo. Część pacjentów zmuszona była również przerwać leczenie (przed ukończeniem pełnych 24 tygodni terapii) – dotyczyło to 24 (5,6%) chorych z grupy benralizumabu oraz 10 (4,4%) chorych z grupy placebo. Podobnie jak w przypadku ogólnie zakończenia udziału w badaniu, przedwczesne zakończenie leczenia również wynikało z wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu, 12 (2,8%) vs 5 (2,2%).

Próba *ANDHI* była badaniem bardzo dobrej jakości, które uzyskało ocenę 5/5 w skali Jadad – wysoka ocena wynikała z poprawnie przeprowadzonego procesu randomizacji (szczegóły poniżej), oraz obecności podwójnego zaślepienia, utrzymywanego przy pomocy odpowiednich procedur oraz zastosowania placebo dopasowanego do stosowanego aktywnego leczenia. Ponadto przedstawiono dokładny przepływ pacjentów w ramach badania, z uwzględnieniem chorych utraconych z obserwacji. Dodatkowo, przeprowadzono ocenę ryzyka pojawienia się błędu systematycznego podczas oceny poszczególnych punktów końcowych badania *ANDHI*, którą wykonano przy pomocy narzędzia ROB2 organizacji *Cochrane Collaboration*. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników oceny ROB2.

Tabela 7. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych ocenianych w ramach badania *ANDHI* (ocena ROB2).

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
AER	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana wyniku SGRQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana wyniku ACQ-6	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana wyniku SNOT-22	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana FEV_1	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiany PEF	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Badanie *ANDHI* było próbą kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Randomizację (w stosunku 2:1 do grupy benralizumabu oraz placebo) przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem zautomatyzowanego, interaktywnego systemu internetowego, przy użyciu losowych kodów randomizacji. System dodatkowo generował unikalne identyfikatory dla danego pacjenta, którymi oznaczano zestawy leków. W ramach randomizacji wprowadzono stratyfikację względem wcześniejsze liczby zaostrzeń (2 vs ≥ 3), wyjściowego stosowania OCS (tak vs nie), oraz regionu. Kody randomizacji nie były znane osobom prowadzącym badanie, a zaślepienie interwencji utrzymywano przy pomocy placebo dopasowanego do aktywnego leczenia. Dodatkowo, informacje odnośnie liczby eozynofili, bazofili oraz

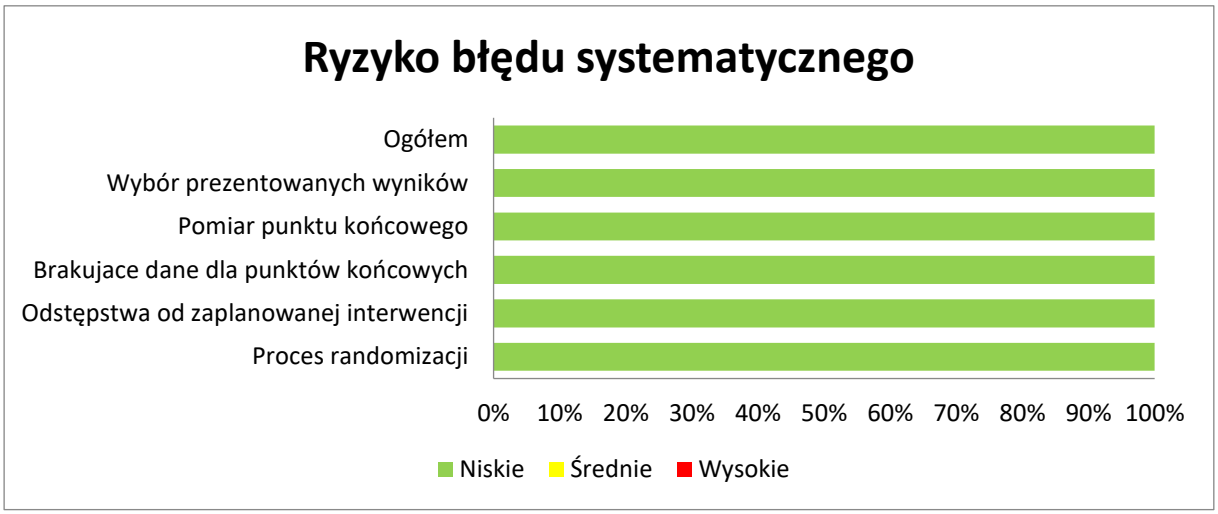
monocytów po rozpoczęciu leczenia, które potencjalnie mogły wskazywać na grupę aktywnego leczenia, nie były udostępniane poszczególnym ośrodkom. Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z metod zastosowanych w procesie randomizacji oraz w procesie zaślepienia uznano więc za niskie.

W badaniu ocenę poszczególnych punktów końcowych (skuteczności klinicznej, w tym ocenę PROs, a także bezpieczeństwa) przeprowadzono w populacji mITT, która obejmowała chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku. Nie była to więc ocena prowadzona w klasycznie rozumianej populacji ITT (chorzy poddani randomizacji), ale z uwagi na fakt, że znaczna większość pacjentów (ponad 99%) poddanych randomizacji otrzymała leczenie, populacja mITT badania w bardzo dużym stopniu odpowiadała klasycznej populacji ITT. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji uznano więc za niskie. Podobnie, ryzyko powstania błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla danego punktu końcowego uznano za niskie, z uwagi na fakt, że większość punktów końcowych oceniano w ramach populacji mITT – ocenę w nieco mniejszej populacji wykonano dla zmian PEF, co wynikało z charakteru tej oceny (dane gromadzone przez pacjenta), ale wciąż odsetek chorych uwzględnionych w ocenie był znaczny (391/427 [91,6%] w grupie benralizumabu oraz 205/229 [89,5%] w grupie kontrolnej).

W badaniu *ANDHI* oceniano standardowe punkty końcowe oceniane w badaniach nad astmą, a większość z nich podlegała obiektywnej ocenie (liczba zaostrzeń, liczba AEs, wyniki spirometrii oraz badań laboratoryjnych), natomiast subiektywne z natury punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs) oceniano przy pomocy uznanych, walidowanych kwestionariuszy, a utrzymane zaślepienie zmniejszało ryzyko zaburzeń wyniku z uwagi na subiektywny charakter oceny. Z tego powodu, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego, dla każdego z ocenianych parametrów uznano za niskie. Nie stwierdzono również nieprawidłowości w selekcji raportowanych wyników – dane prezentowano zgodnie z ustalonym protokołem, bez wybiórczego prezentowania wyniku w zależności od jego korzystnej wartości. Dlatego ryzyko powstania błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku także oceniono na niskie.

Ogółem, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ramach oceny poszczególnych punktów końcowych badania *ANDHI* uznano za niskie, a szczegółowe wyniki poszczególnych domen narzędzia ROB2 podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie wyników oceny ROB2 dla punktów końcowych ocenianych w ramach badania *ANDHI*.



5.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej podsumowano kryteria włączenia oraz wykluczenia, którymi kierowano się podczas rekrutacji pacjentów do badania *ANDHI*. Ogółem, w badaniu uwzględniono kobiety oraz mężczyzn w wieku 18-75 lat. Pacjenci kwalifikowani do badania musieli mieć zdiagnozowaną ciężką astmę oskrzelową, która w ostatnim okresie wymagała stosowania leczenia wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów (ICS), w skojarzeniu z innym lekiem kontrolującym astmę. Wymagano, by pacjenci biorący udział w badaniu mieli przynajmniej 2 zaostrzenia choroby w ciągu roku poprzedzającego badanie, które wymagałyby zastosowania systemowych kortykosteroidów – w przypadku osób już stosujących takie leczenie, wymagano by kwalifikowanemu zaostrzeniu towarzyszyła konieczność zwiększenia dawki przewlekle stosowanych systemowych kortykosteroidów. Pacjenci biorący udział w badaniu musieli również wyjściowo mieć ocenę ACQ-6 wynoszącą przynajmniej 1,5 punktu. (astma niekontrolowana)

Pacjenci uwzględnieni w badaniu *ANDHI* musieli charakteryzować się również określoną czynnością płuc, ocenianą w kontekście wyników badań spirometrycznych. Wymagano, by procent należnej wartości FEV1 mierzonej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela wynosił < 80% wartości należnej – dodatkowo, pacjenci musieli charakteryzować się dużymi zmianami w ocenie parametrów czynności płuc, które określano przez spełnienie przynajmniej jednego z poniższych warunków:

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

- próba rozkurczowa po podaniu krótko działającego środka rozszerzającego oskrzela (SAB, ang. *short-acting bronchodilator*) $FEV_1 \geq 12\%$ w dniu 2. lub 3. Wizyty;
- udokumentowana próba rozkurczowa po podaniu SAB $FEV_1 \geq 12\%$ w trakcie 12 miesięcy przed 1. wizytą;
- zmienność dziennego szczytowego przepływu wydechowego > 10% (uśredniona ocena pomiarów prowadzonych przez 7 następujących po sobie dni) w trakcie okresu *run-in;*
- wzrost FEV_1 o ≥ 12% oraz ≥ 200 ml po systemowym leczeniu (na przykład doustnymi kortykosteroidami), stosowanym poza leczeniem zaostrzeń astmy, udokumentowany w trakcie 12 miesięcy przed 1. wizytą;
- test nadreaktywności oskrzeli (test nadreaktywności z metacholiną: wartość PC_{20}[1] < 8 mg/ml, test nadreaktywności z histaminą: PD_{20}[2] < 7,8 µmola, test nadreaktywności z mannitolem: spadek FEV_1 zgodnie z instrukcją na etykiecie produktu), udokumentowany w ciągu 24 miesięcy przed randomizacją na 4. wizycie;

Podobnie, pacjenci kwalifikowani do badania musieli spełnić odpowiednie kryteria dotyczące liczby eozynofili we krwi – ogółem w badaniu uwzględniono pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl oraz umożliwiono udział pacjentów z mniejszą eozynofilią, od 150 do 300 komórek/µl, przy spełnieniu co najmniej jednego z dodatkowych warunków:

- leczenie podtrzymujące OCS (wymagane stosowanie codziennie lub co drugi dzień w celu kontrolowania astmy; maksymalna dawka dzienna 20 mg prednizonu lub innego leku w dawce odpowiadającej) podczas skryningu;
- polipowatość błony śluzowej nosa w wywiadzie;
- stwierdzenie astmy w wieku ≥ 18 lat;
- udokumentowane ≥ 3 zaostrzenia astmy wymagające leczenia systemowego kortykosteroidami w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem;
- natężona pojemność życiowa przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (FVC, ang. *forced vital capacity*) < 65% wartości należnej w trakcie 2. wizyty.

Pacjenci biorący udział w badaniu musieli ponadto charakteryzować się odpowiednio dużą masą ciała (≥ 40 kg) i poza wyrażeniem zgody na udział w badaniu, musieli również wyrazić zgodę na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji lub powstrzymania się od aktywności seksualnej w czasie trwania

badania. Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniu *ANDHI* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badania *ANDHI*.

Kryteria włączenia i wykluczenia stosowane w badaniu
Kryteria włączenia
▪ kobiety i mężczyźni w wieku 18-75 lat w dniu 1. wizyty
▪ zdiagnozowana astma wymagająca leczenia średnimi lub wysokimi dawkami kortykosteroidów wziewnych (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z lekami kontrolującymi astmę w wywiadzie, przez ≥ 12 miesięcy przed 1. wizytą; akceptowane leki kontrolujące chorobę obejmowały długodziałające leki rozkurczające oskrzela (beta agoniści LABA, agoniści receptora muskarynowego LAMA), inhibitory leukotrienów, preparaty zawierające teofilinę, lub doustne kortykosteroidy (OCS, w maksymalnej dawce 20 mg prednizonu lub równoważnej, stosowane codziennie lub co 2 dzień w celu utrzymania kontroli choroby)
▪ udokumentowane trwające leczenie wysokimi dziennymi dawkami ICS w skojarzeniu ≥ 1 innym lekiem kontrolującym astmę przez ≥ 3 miesiące przed 1 wizytą. Wysokie dawki w przypadku terapii skojarzonej ICS/LABA oznaczały najwyższą dozwoloną w danym kraju dawkę tych preparatów, natomiast w przypadku skojarzenia ICS z innym lekiem kontrolującym chorobę podawanym osobno, przez wysoką dawkę rozumiano wysokie dawki ICS
▪ co najmniej 2 zaostrzenia astmy podczas leczenia ICS w skojarzeniu z innymi lekami, wymagające stosowania systemowych kortykosteroidów (w podaniu domięśniowym, dożylnym lub doustnym) w wywiadzie, w okresie 12 miesięcy przed 1. wizytą; w przypadku chorych stosujących OCS, zaostrzenie zostało zdefiniowane przez konieczność zwiększenia dawki tych leków
▪ wynik oceny ACQ-6 ≥ 1,5 punktu w dniu pierwszej wizyty
▪ ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1, ang. *forced expiratory volume in 1 second*) przed podaniem środka rozszerzającego oskrzela (pre-BD, ang. *pre-bronchodilator*) < 80% wartości należnej w dniu 2. wizyty
▪ duże zmiany w ocenie parametrów czynności płuc (spełnienie ≥ 1 z poniższych kryteriów):
o próba rozkurczowa po podaniu krótko działającego środka rozszerzającego oskrzela (SAB, ang. *short-acting bronchodilator*) FEV_1 ≥ 12% w dniu 2. lub 3. wizyty
o udokumentowana próba rozkurczowa po podaniu SAB FEV_1 ≥ 12% w trakcie 12 miesięcy przed 1. wizytą
o zmienność dziennego szczytowego przepływu wydechowego > 10% (uśredniona ocena pomiarów prowadzonych przez 7 następujących po sobie dni) w trakcie okresu *run-in*
o wzrost FEV_1 o ≥ 12% oraz ≥ 200 ml po systemowym leczeniu (na przykład doustnymi kortykosteroidami), stosowanym poza leczeniem zaostrzeń astmy, udokumentowany w trakcie 12 miesięcy przed 1. wizytą
o test nadreaktywności oskrzeli (test nadreaktywności z metacholiną: wartość PC_{20}[1] < 8 mg/ml, test nadreaktywności z histaminą: PD_{20}[2] < 7,8 µmola, test nadreaktywności z mannitolem: spadek FEV_1 zgodnie z instrukcją na etykiecie produktu), udokumentowany w ciągu 24 miesięcy przed randomizacją na 4. wizycie
▪ eozynofilia oceniana w badaniu krwi obwodowej:
o ≥ 300 komórek/µl w ocenie głównego laboratorium w dniu 1. lub 2. wizyty
o od ≥ 150 do < 300 komórek/µl w ocenie głównego laboratorium w dniu 1. lub 2. wizyty, jeżeli spełniono ≥ 1 z poniższych kryteriów):
– leczenie podtrzymujące OCS (wymagane stosowanie codziennie lub co drugi dzień w celu kontrolowania astmy; maksymalna dawka dzienna 20 mg prednizonu lub innego leku w dawce odpowiadającej) podczas skryningu
– polipowatość błony śluzowej nosa w wywiadzie
– stwierdzenie astmy w wieku ≥ 18 lat
– udokumentowane ≥ 3 zaostrzenia astmy wymagające leczenia systemowego kortykosteroidami w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem
– natężona pojemność życiowa przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (FVC, ang. *forced vital capacity*) < 65% wartości należnej w trakcie 2. wizyty

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Kryteria włączenia i wykluczenia stosowane w badaniu
▪ kobiety zdolne do zajścia w ciążę musiały mieć negatywny wynik testu ciążowego w trakcie pierwszej wizyty, i musiały wyrazić zgodę na akceptowaną metodę antykoncepcji od momentu włączenia do badania aż do 16 tygodnia po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku; kobiety niezdolne do zajścia w ciążę zdefiniowano jako kobiety stale wysterylizowane, lub kobiety w wieku pomenopauzalnym (brak miesiączki przez przynajmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania, bez wyraźnej innej przyczyny medycznej takiego stanu)
▪ Mężczyźni biorący udział w badaniu musieli powstrzymać się od współżycia mającego na celu poczęcie dziecka lub od donacji spermy od momentu wyrażenia zgody na udział w badaniu do 16 tygodni po ostatniej dawce ocenianego leku
▪ masa ciała ≥ 40 kg
▪ Wyrażenie zgody na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia
▪ inna niż astma, klinicznie istotna choroba płuc (aktywne zakażenie płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza), lub choroba w wywiadzie, o której wiadomo że może być związana ze zwiększoną liczbą eozynofili (np. alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, zespół Churg-Straussa, zespół hiperozynofilowy)
▪ ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych w ciągu 30 dni przed datą wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu
▪ zakażenie pasożytnicze zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed datą wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, nieleczone lub nie odpowiadające na standardowe leczenie
▪ jakiekolwiek schorzenia współistniejące mogące w ocenie lekarza stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjenta, wpływać na wyniki badania lub ich interpretację, oraz mogące uniemożliwić pacjentowi ukończenie pełnego okresu obserwacji
▪ alergia lub wcześniejsze reakcje immunologiczne na którykolwiek ze składników podawanych preparatów
▪ uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie, w okresie 12 miesięcy przed datą wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu
▪ klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub badaniu fizykalnym w trakcie skryningu, które w opinii lekarza mogły narażać pacjenta na dodatkowe ryzyko w trakcie badania, wpływać na jego wyniki lub uniemożliwiać pacjentowi ukończenie badania
▪ istotne kliniczne schorzenia kardiologiczne, lub nieprawidłowości wyniku badania EKG wykonanym w trakcie skryningu/okresu wstępnego, które w ocenie lekarzy mogłyby narażać pacjenta na niebezpieczeństwo lub wpływać na wyniki badania
▪ choroby skutkujące niedoborem odporności (również pozytywny wynik testu na HIV)
▪ palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (≥ 10 paczkolat) w wywiadzie (palenie w przeszłości uznawano w przypadku rzucenia palenia na przynajmniej 6 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach badania)
▪ choroby nowotworowe (obecnie lub w wywiadzie), z wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów skóry lub raka *in situ* szyjki macicy, pod warunkiem remisji lub całkowitego wyleczenia choroby na 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; pacjenci z innymi typami nowotworów mogli wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że byli w remisji, a lecenie z intencją wyleczenia zakończono przynajmniej 5 lat przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
▪ stosowanie (zatwierdzonych lub *off label*) systemowych leków immunosupresyjnych w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; dotyczyło to (między innymi) takich leków jak metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, a także leków biologicznych jak inhibitory TNF. Regularne stosowanie OCS również było zabronione w przypadku stosowania w innym wskazaniu niż astma
▪ równoczesne stosowanie innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu astmy, z wyjątkiem ustabilizowanej immunoterapii; akceptowalne okresy wymywania dla innych leków biologicznych wynosiły przynajmniej 4 miesiące dla produktów obniżających liczbę eozynofili we krwi (w tym mepolizumabu i reslizumabu), oraz przynajmniej 1 miesiąc dla omalizumabu
▪ wcześniejsze leczenie benralizumabem

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Kryteria włączenia i wykluczenia stosowane w badaniu
▪ otrzymywanie jakiegokolwiek eksperymentalnego leku w ramach innej próby klinicznej w okresie w przybliżeniu 5 okresów półtrwania leku przed randomizacją ▪ aktywność ALT lub AST > 3 × GGN w trakcie skryningu ▪ otrzymywanie immunoglobulin lub produktów z krwi (*blood products*) w okresie 30 dni przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu ▪ przyjęcie żywej atenuowanej szczepionki 30 dni przed randomizacją (dozwolone przyjęcie innych typów szczepionek) ▪ jednoczesne uczestniczenie w innej próbie klinicznej (interwencyjnej lub prowadzonej w ramach oceny bezpieczeństwa) ▪ planowany zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania ▪ okres laktacji lub karmienia piersią ▪ wcześniejsza randomizacja w ramach aktualnie prowadzonego badania ▪ zatrudnienie w firmie AstraZeneca na stanowisku związanym z prowadzeniem badania ▪ zatrudnienie w ośrodku badawczym prowadzącym badanie, lub jakiekolwiek powiązanie z prowadzeniem aktualnego badania (lub bycie członkiem osoby zatrudnionej lub związanej z prowadzeniem badania)

1 PC_{20} – stężenie leku wywołujące spadek FEV_1 o 20% w stosunku do wartości wyjściowej w próbie prowokacyjnej;
2 PD_{20} – dawka leku wywołująca spadek FEV_1 o 20% w stosunku do wartości wyjściowej w próbie prowokacyjnej.

Kryteria wykluczenia obejmowały inne niż astma klinicznie istotne choroby płuc (np. POChP), ostre zakażenia układu oddechowego tuż przed rozpoczęciem badania (w ciągu 30 dni przed badaniem), a także każde klinicznie istotne schorzenia współistniejące, lub nieprawidłowości wyników laboratoryjnych, które w opinii lekarza mogły wpływać na bezpieczeństwo udziału pacjenta w badaniu, lub zaburzać uzyskiwane wyniki. W kryteriach wykluczenia sprecyzowano również, że pacjenci nie mogli stosować leczenia immunosupresyjnego (innego niż wskazane w ramach standardowej kontroli ich astmy) na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, a także innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu astmy. Ponadto, w badaniu nie mogli uczestniczyć chorzy, którzy już wcześniej stosowali benralizumab.

Pacjenci musieli również spełnić dodatkowe kryteria w momencie 4 wizyty (na której przeprowadzano procedurę randomizacji):

- ujemny wynik testu ciążowego (test z moczu) przed podaniem pierwszej dawki leczenia ocenianego w ramach badania;
- wynik ACQ-6 ≥ 1,5;
- wartość FEV_1 mierzona przed podaniem leków rozkurczających oskrzela, która albo nie uległa zwiększeniu o > 20% w stosunku do wartości kwalifikującej na wizycie 2, lub pozostała < 80% wartości należnej;
- żadne z poniższych zdarzeń nie mogło wystąpić w trakcie skryningu/okresu wstępnego:
    - zakażenia górnych dróg oddechowych;
    - zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów;
    - zwiększenie dawki stosowanych przewlekle OCS

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

5.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem, populację mITT (chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia) stanowiło 656 chorych: 427 w grupie benralizumabu oraz 229 w grupie placebo. Charakterystyki wyjściowe w obu grupach były zbliżone i zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w badaniu *ANDHI*.

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC
Liczba chorych	427	229
Średni wiek (SD) [lata]	52,5 (12,7)	53,3 (12,5)
Średnie BMI (SD) [kg/m^2]	29,85 (7,37)	30,10 (7,89)
Mediana IgE (zakres) [IU/µl]	139,65 (1,5-6363,7)	134,25 (1,5-11821,5)
Dodatni wynik testu Phadiatop, n (%)	227 (53,2%)	125 (54,6%)
Wyjściowe stosowanie OCS, n (%)	85 (19,9%)	44 (19,2%)
Płeć, n (%)		
Kobiety	263 (61,6%)	136 (59,4%)
Mężczyźni	164 (38,4%)	93 (40,6%)
Rasa lub pochodzenie etniczne, n (%)		
Biała	314 (73,5%)	168 (73,4%)
Czarna	35 (8,2%)	18 (7,9%)
Azjatycka	11 (2,6%)	7 (3,1%)
Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp pacyficznych	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Hiszpańska lub latynoska	49 (11,5%)	25 (10,9%)
Inna	5 (1,2%)	2 (0,9%)
Liczba eozynofili w momencie skryningu, n (%)		
≥ 300 komórek/µl	297 (69,6%)	165 (72,1%)
≥ 150 do < 300 komórek/µl	129 (30,2%)	63 (27,5%)
Wyjściowa liczba eozynofili, n (%)		
Mediana (zakres)	390 (40-7970)	390 (20-5600)
< 300 komórek/µl	146 (34,2%)	74 (32,3%)
≥ 300 do < 450 komórek/µl	105 (24,6%)	56 (24,5%)
≥ 450 komórek/µl	176 (41,2%)	99 (43,2%)
Zaostrzenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)		
Częstość	3,2	3,1

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC
2	206 (48,2%)	113 (49,3%)
≥3	221 (51,8%)	116 (50,7%)
Wyjściowe wartości ocenianych parametrów, średnie (SD)		
Całkowity wynik SGRQ [punkty]	58,19 (17,71)	56,69 (18,09)
FEV1 przed podaniem leków rozkurczających oskrzela [ml]	1630 (609)	1720 (629)
ppFEV1 przed podaniem leków rozkurczających oskrzela [%]	54,0 (14,2)	55,9 (13,6)
FEV1 po podaniu leków rozkurczających oskrzela [ml]	2060 (734)	2110 (727)
ppFEV1 po podaniu leków rozkurczających oskrzela [%]	68,0 (16,44)	68,6 (15,24)
Odwracalność obturacji [%]	28,2 (20,43)	24,9 (19,15)
ACQ-6 [punkty]	3,04 (0,874)	3,07 (0,965)
PSIA, najwyżej oceniany objaw lub upośledzenie [punkty]	6,4 (2,16)	6,6 (1,93)
PSIA, trzy najwyżej oceniane objawy lub upośledzenia [punkty]	6,16 (1,82)	6,32 (1,85)
SNOT-22^ [punkty]	51,5 (20,4)	48,2 (21,2)

^ ocenę parametru przeprowadzono u 96 (22,5%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC oraz u 57 (24,9%) chorych z grupy PBO (chorzy, którzy wyrazili zgodę na udział w ocenie objawów ze strony polipów nosowych)

W obu grupach uwzględniono pacjentów w podobnym wieku, średnio około 53 lat, o podobnym wyniku wskaźnika BMI (około 30 kg/m^2) i podobnej wyjściowej medianie IgE: 139,65 vs 134,25 IU/µl. Atopia, oceniona w kontekście dodatniego wyniku testu „Phadiatop" dotyczyła około połowy chorych w obu grupach. Grupa interwencji oraz kontroli była również dobrze zbalansowana względem istotnego czynnika, jakim było wyjściowe stosowanie OCS – około 19% chorych w obu grupach otrzymywało takie leczenie. Charakterystyki demograficzne również były dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami. Odsetek kobiet był większy niż mężczyzn i wynosił odpowiednio w grupie benralizumabu i placebo 61,6% oraz 59,4%. Większość pacjentów badania stanowiły osoby rasy białej (73,5% vs 73,4%).

W badaniu uwzględniono zarówno chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, jak i pacjentów z eozynofilią w zakresie ≥ 150 komórek/µl do < 300 komórek/µl – po spełnieniu określonych dodatkowych kryteriów dodatkowych. Pacjenci ci stanowili mniejszość – uwzględniono ich około 30% w obu grupach, podczas gdy znaczną większość badania stanowili pacjenci z wyższą eozynofilią, ≥ 300 komórek/µl. Ostatecznie, w momencie oceny wyjściowej liczby eozynofili, odsetki pacjentów z eozynofilią < 300 komórek/µl wynosił 34% w grupie benralizumabu, oraz 32% w grupie placebo, przy czym ogółem mediana

wyjściowej liczby eozynofili wynosiła po 390 komórek/µl w obu tych grupach. W badaniu uwzględniano chorych z przynajmniej 2 zaostrzeniami astmy w ciągu ostatniego roku, i częstość takich zaostrzeń wynosiła 3,2 w grupie benralizumabu oraz 3,1 w grupie placebo – około połowa pacjentów (51-52% w obu grupach) miała przynajmniej 3 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku.

Wyjściowe wartości parametrów ocenianych w ramach skuteczności klinicznej również były dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami, choć zaznaczyć należy, że pacjenci w grupie placebo mieli nieco wyższą wartość FEV1 mierzoną przed podaniem leków rozkurczających oskrzela (1720 ml vs 1630 ml), a także nieco wyższą należną wartość FEV1: 56% vs 54% - wartości te mierzone po podaniu leków rozkurczających oskrzela były bardziej zbliżone w obu grupach.

Zgodę na udział w badaniu objawów ze strony polipów nosowych wyraziło 96 (22,5%) chorych w grupie benralizumabu oraz 57 (24,9%) w grupie placebo. W obrębie tej populacji obserwowano niecno niższy odsetek kobiet w porównaniu z całą populacją badania (53 [55%] w grupie benralizumabu vs 24 [42%] w grupie placebo, w porównaniu do około 60% w każdej z grup całej badanej populacji) oraz wyższą wyjściową medianę liczby komórek eozynofili (500 komórek/µl w populacji z polipami, w porównaniu do 390 komórek/µl w całej populacji). Średni wyjściowy wynik kwestionariusza SNOT-22 u tych chorych wyniósł odpowiednio 51,5 (SD: 20,4) oraz 48,2 (SD: 21,2).

5.1.2.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniu *ANDHI* z kryteriami włączenia/wykluczenia do proponowanego programu lekowego, poszerzającego zakres obecnego zastosowania benralizumabu o populację pacjentów z eozynofilią w zakresie 150-350 komórek/µl, przyjmujących przewlekle OCS. Zestawienie wykonano celem oceny wiarygodności zewnętrznej badania *ANHDI* – możliwości odniesienia jego populacji do populacji, która będzie uwzględniana w ramach nowego łącznego programu lekowego obejmującego obecną populację (zaznaczono obowiązujące kryterium odnośnie eozynofilii) i rozszerzenie.

Tabela 10. Ocena zgodności populacji badania *ANDHI* z łączną populacją programu lekowego.

Program lekowy	*ANDHI*	Porównanie
Kryteria włączenia związane z chorobą		
Diagnoza astmy, stosowane leczenie przeciwastmatyczne oraz występowanie zaostrzeń choroby		
▪ pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥150 do <350 komórek/µl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie: ○ przy jednoczesnym stosowaniu sterydów systemowych w dawce ≥5 mg (lub równoważnej) prednizonu dziennie, podtrzymująco przez minimum 6 miesięcy w tym samym okresie lub stosowaniu systemowych sterydów w ciągu ostatnich 3 miesięcy w dawce ≥5 mg (lub równoważnej) prednizonu dziennie bezpośrednio przed włączeniem do programu ▪ OBECNY PROGRAM LEKOWY: pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥350 komórek/µl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie; ▪ konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego); ▪ dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekle, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym	▪ kobiety i mężczyźni w wieku 18-75 lat w dniu 1. wizyty ▪ zdiagnozowana astma wymagająca leczenia średnimi lub wysokimi dawkami kortykosteroidów wziewnych (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z lekami kontrolującymi astmę w wywiadzie, przez ≥ 12 miesięcy przed 1. wizytą; akceptowane leki kontrolujące chorobę obejmowały długodziałające leki rozkurczające oskrzela (beta agoniści LABA, agoniści receptora muskarynowego LAMA), inhibitory leukotrienów, preparaty zawierające teofilinę, lub doustne kortykosteroidy (OCS, w maksymalnej dawce 20 mg prednizonu lub równoważnej, stosowane codziennie lub co 2 dzień w celu utrzymania kontroli choroby) ▪ udokumentowane trwające leczenie wysokimi dziennymi dawkami ICS w skojarzeniu ≥ 1 innym lekiem kontrolującym astmę przez ≥ 3 miesiące przed 1 wizytą. Wysokie dawki w przypadku terapii skojarzonej ICS/LABA oznaczały najwyższą dozwoloną w danym kraju dawkę tych preparatów, natomiast w przypadku skojarzenia ICS z innym lekiem kontrolującym chorobę podawanym osobno, przez wysoką dawkę rozumiano wysokie dawki ICS ▪ co najmniej 2 zaostrzenia astmy podczas leczenia ICS w skojarzeniu z innymi lekami, wymagające stosowania systemowych kortykosteroidów (w podaniu domięśniowym, dożylnym lub doustnym) w wywiadzie, w okresie 12 miesięcy przed 1. wizytą; w przypadku chorych stosujących OCS, zaostrzenie zostało zdefiniowane przez konieczność zwiększenia dawki tych leków ▪ eozynofilia oceniana w badaniu krwi obwodowej:	**KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE** ▪ zarówno w badaniu, jak i w programie uwzględniono dorosłych (w badaniu do 75 lat) chorych bez względu na płeć, z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową ▪ zarówno w programie, jak i w badaniu wymagano stosowania wysokich dawek ICS w połączeniu z innym lekiem kontrolującym przebieg choroby (astma ciężka) ▪ kwalifikowani do badania i programu chorzy musieli mieć co najmniej 2 zaostrzenia choroby pomimo optymalnego leczenia w ciągu roku poprzedzającego kwalifikację ▪ w rozszerzeniu programu lekowego uwzględnia się pacjentów z eozynofilią ≥150 do <350 komórek/µl, przy jednoczesnym stosowaniu OCS, natomiast w obecnie obowiązującym liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥350 komórek/µl (bez względu na stosowanie OCS); w badaniu dopuszczano zarówno chorych z eozynofilią > 300 komórek/µl (co jest kryterium zbliżonym do obecnie obowiązującego), jak również pacjentów z eozynofilią ≥ 150 do < 300 komórek/µl, po spełnieniu odpowiednich kryteriów – jednym z możliwych było stosowanie przewlekle OCS; z badania pochodzą jednak niepublikowane dane przedstawione w dalszych rozdziałach
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]	

Program lekowy	*ANDHI*	Porównanie
	○ ≥ 300 komórek/µl w ocenie głównego laboratorium w dniu 1. lub 2. wizyty ○ od ≥ 150 do < 300 komórek/µl w ocenie głównego laboratorium w dniu 1. lub 2. wizyty, jeżeli spełniono ≥ 1 z poniższych kryteriów): – leczenie podtrzymujące OCS (wymagane stosowanie codziennie lub co drugi dzień w celu kontrolowania astmy; maksymalna dawka dzienna 20 mg prednizonu lub innego leku w dawce odpowiadającej) podczas skryningu – polipowatość błony śluzowej nosa w wywiadzie – stwierdzenie astmy w wieku ≥ 18 lat – udokumentowane ≥ 3 zaostrzenia astmy wymagające leczenia systemowego kortykosteroidami w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem – natężona pojemność życiowa przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (FVC, ang. *forced vital capacity*) < 65% wartości należnej w trakcie 2. wizyty	dotyczące populacji o którą będzie poszerzany program lekowy, natomiast odnosząc się do populacji łącznej nowego programu lekowego, można na podstawie dalej prezentowany danych niepublikowanych przyjąć, że wśród 656 chorych eozynofilia 150-349 dotyczyła 264 (nieobjęci obecnym programem), a 50 z nich (19%) równolegle stosowało OCS (a zatem spełniało kryteria rozszerzenia programu) – zatem 67% populacji badania spełniało kryteria nowego łącznego programu lekowego
	Wskaźniki kontroli choroby i czynności płuc	
▪ natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV_1 < 80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej; ▪ objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ > 1,5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ<5,0 punktów), mimo stosowanego leczenia	▪ wynik oceny ACQ-6 ≥ 1,5 punktu w dniu pierwszej wizyty ▪ ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1, ang. *forced expiratory volume in 1 second*) przed podaniem środka rozszerzającego oskrzela (pre-BD, ang. *pre-bronchodilator*) < 80% wartości należnej w dniu 2. wizyty ▪ duże zmiany w ocenie parametrów czynności płuc (spełnienie ≥ 1 z poniższych kryteriów): ○ próba rozkurczowa po podaniu krótko działającego środka rozszerzającego oskrzela (SAB, ang. *short-acting bronchodilator*) FEV_1 ≥ 12% w dniu 2. lub 3. wizyty ○ udokumentowana próba rozkurczowa po podaniu SAB FEV_1 ≥ 12% w trakcie 12 miesięcy przed 1. wizytą	KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE ▪ zarówno w programie, jak i w badaniu wymagano, by wartość należna FEV_1 wynosiła < 80% ▪ w obu przypadkach wymagano objawów niekontrolowanej choroby, wyrażającej się wynikiem kwestionariusza ACQ-6 ≥ 1,5 punktu ▪ w ramach programu wymagano dodatkowo pogorszenia jakości życia, wyrażonego wynikiem AQLQ < 5 punktów, czego nie wymagano w badaniu
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]	

Program lekowy	*ANDHI*	Porównanie
	○ zmienność dziennego szczytowego przepływu wydechowego > 10% (uśredniona ocena pomiarów prowadzonych przez 7 następujących po sobie dni) w trakcie okresu *run-in* ○ wzrost FEV_1 o ≥ 12% oraz ≥ 200 ml po systemowym leczeniu (na przykład doustnymi kortykosteroidami), stosowanym poza leczeniem zaostrzeń astmy, udokumentowany w trakcie 12 miesięcy przed 1. wizytą ○ test nadreaktywności oskrzeli (test nadreaktywności z metacholiną: wartość PC_{20}[1] < 8 mg/ml, test nadreaktywności z histaminą: PD_{20}[2] < 7,8 µmola, test nadreaktywności z mannitolem: spadek FEV_1 zgodnie z instrukcją na etykiecie produktu), udokumentowany w ciągu 24 miesięcy przed randomizacją na 4. wizycie	▪ w badaniu sprecyzowano dodatkowo wymóg przynajmniej jednej z określonych zmian parametrów spirometrycznych, czego nie wymagano w badaniu
	Inne kryteria włączenia	
▪ wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii; ▪ niepalenie tytoniu ▪ wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału ▪ wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc	▪ kobiety zdolne do zajścia w ciążę musiały mieć negatywny wynik testu ciążowego w trakcie pierwszej wizyty, i musiały wyrazić zgodę na akceptowaną metodę antykoncepcji od momentu włączenia do badania aż do 16 tygodnia po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku; kobiety niezdolne do zajścia w ciążę zdefiniowano jako kobiety stale wysterylizowane, lub kobiety w wieku pomenopauzalnym (brak miesiączki przez przynajmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania, bez wyraźnej innej przyczyny medycznej takiego stanu) ▪ Mężczyźni biorący udział w badaniu musieli powstrzymać się od współżycia mającego na celu poczęcie dziecka lub od donacji spermy od momentu wyrażenia zgody na udział w badaniu do 16 tygodni po ostatniej dawce ocenianego leku ▪ masa ciała ≥ 40 kg ▪ Wyrażenie zgody na udział w badaniu	**KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE** ▪ W badaniu wymagano stosowania odpowiednich metod zapobiegania ciąży, co było zgodne z kryteriami wprowadzonymi w programie, gdzie ciąża również nie była dopuszczana ▪ W badaniu wprowadzono ograniczenie względem masy ciała uwzględnianych chorych, która musiała wynosić ≥ 40 kg – takiego ograniczenia nie zastosowano w badaniu

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Program lekowy	*ANDHI*	Porównanie
	Kryteria wykluczenia	
▪ nadwrażliwość na mepolizumab lub benralizumab lub substancje pomocnicze; ▪ ciąża; ▪ karmienie piersią; ▪ jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi; ▪ przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu, mepolizumabu) – do 3 miesięcy od zakończenia terapii. W celu zapewnienia kontynuacji terapii, do programu włączani są również pacjenci powyżej 18 roku życia, którzy uprzednio byli skutecznie leczeni benralizumabem w ramach innego sposobu finansowania, w tym w badaniach klinicznych, we wskazaniu ciężkiej astmy, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria włączenia do programu oraz rozpoczęli leczenie przed 1 listopada 2019 r.	▪ inna niż astma, klinicznie istotna choroba płuc (aktywne zakażenie płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza), lub choroba w wywiadzie, o której wiadomo że może być związana ze zwiększoną liczbą eozynofili (np. alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, zespół Churg-Straussa, zespół hiperozynofilowy) ▪ ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych w ciągu 30 dni przed datą wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ zakażenie pasożytnicze zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed datą wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, nieleczone lub nie odpowiadające na standardowe leczenie ▪ jakiekolwiek schorzenia współistniejące mogące w ocenie lekarza stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjenta, wpływać na wyniki badania lub ich interpretację, oraz mogące uniemożliwić pacjentowi ukończenie pełnego okresu obserwacji ▪ alergia lub wcześniejsze reakcje immunologiczne na którykolwiek ze składników podawanych preparatów ▪ uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie, w okresie 12 miesięcy przed datą wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub badaniu fizykalnym w trakcie skryningu, które w opinii lekarza mogły narażać pacjenta na dodatkowe ryzyko w trakcie badania, wpływać na jego wyniki lub uniemożliwiać pacjentowi ukończenie badania ▪ istotne kliniczne schorzenia kardiologiczne, lub nieprawidłowości wyniku badania EKG wykonanym w trakcie skryningu/okresu wstępnego, które w ocenie lekarzy mogłyby	**KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE** ▪ ogółem, zarówno z programu, jaki z badania wykluczano pacjentów z współistniejącymi, istotnymi klinicznie chorobami płuc ▪ w obu przypadkach wykluczano chorych o znanej nadwrażliwości na składniki stosowanych preparatów ▪ zarówno w badaniu, jak i w programie wykluczano kobiety w ciąży, osoby palące papierosy oraz pacjentów z objawami zakażeń pasożytniczych ▪ w badaniu dodatkowo wprowadzono szereg bardziej precyzyjnych kryteriów wykluczenia, dotyczących najczęściej chorób współistniejących czy stosowanego leczenia, których nie definiowano tak dokładnie w ramach kryteriów włączenia do programu lekowego
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]	

Program lekowy	*ANDHI*	Porównanie
	narażać pacjenta na niebezpieczeństwo lub wpływać na wyniki badania ▪ choroby skutkujące niedoborem odporności (również pozytywny wynik testu na HIV) ▪ palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (≥ 10 paczkolat) w wywiadzie (palenie w przeszłości uznawano w przypadku rzucenia palenia na przynajmniej 6 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach badania) ▪ choroby nowotworowe (obecnie lub w wywiadzie), z wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów skóry lub raka *in situ* szyjki macicy, pod warunkiem remisji lub całkowitego wyleczenia choroby na 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; pacjenci z innymi typami nowotworów mogli wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że byli w remisji, a leczenie z intencją wyleczenia zakończono przynajmniej 5 lat przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ stosowanie (zatwierdzonych lub *off label*) systemowych leków immunosupresyjnych w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; dotyczyło to (między innymi) takich leków jak metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, a także leków biologicznych jak inhibitory TNF. Regularne stosowanie OCS również było zabronione w przypadku stosowania w innym wskazaniu niż astma ▪ równoczesne stosowanie innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu astmy, z wyjątkiem ustabilizowanej immunoterapii; akceptowalne okresy wymywania dla innych leków biologicznych wynosiły przynajmniej 4 miesiące dla produktów obniżających liczbę eozynofili we krwi (w tym mepolizumabu i reslizumabu), oraz przynajmniej 1 miesiąc dla omalizumabu ▪ wcześniejsze leczenie benralizumabem	
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]	

Program lekowy	*ANDHI*	Porównanie
	▪ otrzymywanie jakiegokolwiek eksperymentalnego leku w ramach innej próby klinicznej w okresie w przybliżeniu 5 okresów półtrwania leku przed randomizacją ▪ aktywność ALT lub AST > 3 × GGN w trakcie skryningu ▪ otrzymywanie immunoglobulin lub produktów z krwi (*blood products*) w okresie 30 dni przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu ▪ przyjęcie żywej atenuowanej szczepionki 30 dni przed randomizacją (dozwolone przyjęcie innych typów szczepionek) ▪ jednoczesne uczestniczenie w innej próbie klinicznej (interwencyjnej lub prowadzonej w ramach oceny bezpieczeństwa) ▪ planowany zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania ▪ okres laktacji lub karmienia piersią ▪ wcześniejsza randomizacja w ramach aktualnie prowadzonego badania ▪ zatrudnienie w firmie AstraZeneca na stanowisku związanym z prowadzeniem badania ▪ zatrudnienie w ośrodku badawczym prowadzącym badanie, lub jakiekolwiek powiązanie z prowadzeniem aktualnego badania (lub bycie członkiem osoby zatrudnionej lub związanej z prowadzeniem badania)	
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]	

Zarówno w proponowanym programie lekowym, jak i w badaniu *ANDHI*, uwzględniano dorosłych pacjentów, przy czym w badaniu ograniczono wiek uwzględnianych chorych do 75 lat, podczas gdy w programie nie zastosowano takiego ograniczenia i uwzględniono ogólnie chorych w wieku ≥ 18 lat. W obu przypadkach wymagano zdiagnozowanej astmy eozynofilowej – o ciężkim przebiegu i słabo kontrolowanej, co wyrażono w wymogu stosowania wysokich dawek ICS wraz z innym lekiem stosowanym w leczeniu astmy, oraz obecności przynajmniej 2 lub więcej zaostrzeń choroby w ciągu ostatniego roku poprzedzającego kwalifikację.

Zarówno w badaniu, jak i proponowanym programie lekowym precyzowano w dalszej kolejności charakterystykę choroby, przy której pacjenci mogli wziąć udział w badaniu. W obu przypadkach wymagano braku kontroli objawów choroby, ocenianych przy pomocy uznanego kwestionariusza AQLQ – pacjenci kwalifikowani zarówno do badania klinicznego, jak i do programu lekowego musieli mieć wyjściowy wynik tego narzędzia ≥ 1,5 punktu. W obu przypadkach wymagano również ograniczenia czynności płuc, wyrażonego przez wartość FEV_1 na poziomie < 80% wartości należnej, przewidywanej dla danej płci oraz wieku. W badaniu wprowadzono dodatkowo kilka kryteriów spirometrycznych, określających czynność płuc i wymagano spełnienia przynajmniej 1 z nich – analogicznych kryteriów nie odnaleziono w zapisach proponowanego programu lekowego. Z kolei, w programie lekowym wymagano, by brak kontroli astmy wiązał się z pogorszeniem jakości życia (ocena kwestionariusza AQLQ < 5,0 punktów), czego nie wymagano w ramach badania klinicznego. W związku z powyższym, zgodność populacji badania z populacją programu uznano za częściową.

W programie lekowym założono poszerzenie obecnie prowadzonego programu, skierowanego do pacjentów z eozynofilią ≥ 350 komórek/µl, o chorych z mniejszą eozynofilią, ale z koniecznością stosowania przewlekle OCS – wprowadzono więc kryterium eozynofilii 150-350 komórek/µl, przy jednoczesnej konieczności stosowania doustnych kortykosteroidów. Natomiast w obecnie obowiązującym programie określono liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥350 komórek/µl (bez względu na stosowanie OCS), w badaniu dopuszczano zarówno chorych z eozynofilią > 300 komórek/µl (co jest kryterium zbliżonym do obecnie obowiązującego), jak również pacjentów z eozynofilią ≥ 150 do < 300 komórek/µl, po spełnieniu odpowiednich kryteriów – jednym z możliwych było stosowanie przewlekle OCS. Z badania pochodzą niepublikowane dane dostarczone przez Zleceniodawcę przedstawione w dalszych rozdziałach dla podgrupy w pełni odpowiadającej kryteriom rozszerzenia programu lekowego, natomiast odnosząc się do populacji łącznej nowego programu lekowego, można na ich podstawie przyjąć, że wśród 656 chorych eozynofilia w zakresie 150-349 dotyczyła 264 pacjentów (nieobjęci obecnym programem), a 50 z nich

(19%) równolegle stosowało OCS (a zatem spełniało kryteria rozszerzenia programu) – zatem 67% populacji badania spełniało kryteria nowego łącznego programu lekowego

W programie lekowym oraz w badaniu wprowadzono również szereg pozostałych kryteriów włączenia i wykluczenia, które należy uznać za w większości zgodne w obu przypadkach, a ewentualne odstępstwa nie powinny mieć większego wpływu na możliwość odniesienia wzajemnie obu populacji. Ogółem, zarówno w badaniu jak i w programie uwzględniano pacjentów bez dodatkowych, istotnych schorzeń klinicznych płuc, a wykluczano pacjentów mogących doświadczyć reakcji alergicznych na stosowane leczenie, czy w końcu chorych ze schorzeniami lub stanami klinicznymi, które mogły zaburzać ocenę liczby eozynofili we krwi. W obu przypadkach wykluczano kobiety ciężarne lub karmiące piersią oraz palaczy papierosów, a także pacjentów otrzymujących inne leki biologiczne lub immunosupresyjne, które nie były dopuszczone w ramach kryteriów włączenia. W badaniu podano dodatkowo szereg bardziej szczegółowych kryteriów wykluczenia, o których nie wspominano w zapisach programu lekowego, np. precyzowano choroby współistniejące, które uniemożliwiały udział w badaniu, lub określano dokładnie leczenie dyskwalifikujące z udziału w badaniu. W badaniu umieszczono również kryterium włączenia dotyczące masy ciała ocenianych chorych – musiała wynosić przynajmniej 40 kg, podczas gdy w badaniu analogicznego kryterium nie sformułowano.

Pomimo kilku różnic można założyć, że w najważniejszych kwestiach populacja badania jest zgodna z populacją wnioskowanego programu lekowego, a dodatkowe dane dostarczone przez Zleceniodawcę pozwalały na dokładne ocenę benralizumabu w populacji ściśle odpowiadającej populacji, która zostałaby włączona do proponowanego programu lekowego.

5.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu uwzględniono 2 ramiona chorych: otrzymujących benralizumab (BEN Q8W + SoC) oraz placebo (PBO + SoC), w obu przypadkach jako terapie dodane do standardowego leczenia astmy stosowanego przed badaniem w celu kontroli astmy (SoC). W ramieniu interwencji (BEN Q8W + SoC) chorzy otrzymywali benralizumab w dawce 30 mg, podawany jako wstrzyknięcie podskórne – pierwsze 3 dawki co 4 tygodnie, a następne co 8 tygodni, co było zgodne z obecnie zalecanym dawkowaniem (według Charakterystyki Produktu Leczniczego Benralizumab, *ChPL Fasenra 2020*). W grupie kontrolnej chorzy otrzymywali placebo, częstością i dawką dopasowane do leczenia stosowanego w grupie interwencji.

Leczenie prowadzono przez 24 tygodnie. Szczegóły odnośnie stosowanej interwencji w badaniu podano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby biorące udział w badaniu *ANDHI*.

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC
Schemat interwencji	▪ Benralizumab w dawce 30 mg podawany co 8 tygodni w postaci wstrzyknięcia podskórnego ▪ Pierwsze 3 dawki podawano co 4 tygodnie ▪ Leczenie prowadzono przez 24 tygodnie	▪ Placebo dopasowane wyglądem i schematem podawania do benralizumabu stosowanego w ramieniu interwencji ▪ Leczenie prowadzono przez 24 tygodnie
Informacje odnośnie dodatkowego leczenia	▪ po zakwalifikowaniu do badania, pacjent musiał kontynuować dotychczas stosowane leczenie służące kontroli astmy (w tym immunoterapię w związku z alergią), bez zmian w trakcie okresu skryningu oraz wstępnego ▪ stosowanie krótko działających leków rozkurczających oskrzela: o w razie konieczności, dopuszczono użycie krótko działających leków rozkurczających oskrzela (, w celu łagodzenia ostrych napadów astmy. Regularne stosowanie leków z grupy SABA (np. albuterolu [salbutamolu]) lub leków przeciw receptorowi musakrynowemu (np. ipratropium) było odradzane, od momentu włączenia do badania przez cały okres jego trwania ▪ stosowanie długo działających leków rozkurczających oskrzela, w tym LABA oraz LAMA: o dopuszczono regularne stosowanie LABA oraz LAMA, które było częścią standardowego leczenia danego pacjenta, ustalonego wyjściowo o nie dozwolono stosowania tych leków jako leki służące łagodzeniu ostrych objawów astmy (ang. *reliever*) ▪ zmiany w stosowaniu ustalonych schematów w ramach kontroli objawów astmy w trakcie okresu leczenia z podwójnym zaślepieniem były odradzane, a w przypadku jakichkolwiek zmian uznanych za istotne dla bezpieczeństwa pacjenta lub uznanych za istotne z jakiejkolwiek innej przyczyny były dokładnie analizowane przez pracownika odpowiedzialnego za monitorowanie pacjentów	

W obu grupach chorzy kontynuowali również swoje uprzednie leczenie stosowane w celu kontroli objawów astmy. W ramach badania zabroniono stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela, poza sytuacjami ostrego napadu astmy – z kolei długo działające leki były dopuszczone jednie w ramach ustalonych schematów dawkowania w ramach kontroli choroby i nie dopuszczono ich zastosowania w łagodzeniu ostrych napadów choroby. Starano się nie wprowadzać istotnych zmian w ustalonych terapiach służących kontroli astmy w trakcie okresu leczenia, a każda istotna zmiana była analizowana przez osobę monitorującą pacjentów.

Ocenę pacjentów prowadzono w trakcie 24 tygodni leczenia, w ramach 8 zaplanowanych wizyt, od wizyty 4 do wizyty 11 (tydzień 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20 oraz 24). Dodatkowo, pacjenci również byli oceniano przed randomizacją na 3 wstępnych wizytach, w ramach skryningu i okresu wstępnego (*run-in*). Wizyta 1 była początkową wizytą, na której generalnie potwierdzano status astmy i określano kontrolę choroby (według ACQ-6), historię zaostrzeń oraz oceniano leczenie towarzyszące. Wizyta 2 rozpoczynała okres wstępny i potwierdzano na niej kryteria włączenia, oceniano parametry życiowe, zdarzenia niepożądane

występujące dotychczas, stosowane leczenie oraz prowadzono szkolenie odnośnie samodzielnej oceny stanu zdrowia w warunkach domowych. Na wizycie 3 rozpatrywano wyniki samodzielnej oceny pacjentów, natomiast na 4 wizycie ostatecznie potwierdzano udział pacjenta w badaniu i przeprowadzano randomizację. Ogółem, okres skryningu/wstępny trwał przez około 42 dni, w zależności od czasu potrzebnego do uzyskania wartości parametrów umożliwiającym pacjentom udział w badaniu.

Dla oceny SGRQ, ACQ-6, FEV_1 mierzonej przed podaniem leków rozkurczających oskrzela, CGI-C, PGI-C oraz PSIA, wynik uzyskany w trakcie 4 wizyty traktowano jako wartość wyjściową. Z kolei, wynik oceny na wizycie 3 stanowił wartość wyjściową dla oceny SNOT-22. Wartości wyjściowe dla parametrów zbieranych przez pacjenta w ramach prowadzonego dziennika astmy były uśrednionymi wartościami z tygodnia poprzedzającego wizytę nr 4. Ocenę spirometrii (przed podaniem leków rozkurczających oskrzela) prowadzono w momencie skryningu, a następnie w tygodniu 0, 2, 4, 8, 16 oraz 24.

Część punktów końcowych była oceniana samodzielnie przez pacjenta w domu. Pomiar PEF wykonywano rano i wieczorem, a stosowanie się to przepisanego schematu leczenia astmy musiało być odnotowywane raz dziennie. Ocenę ACQ-6 wykonywano na 4 wizycie, a następnie pacjenci sami oceniali ten punkt końcowy co tydzień, aż do 6 wizyty w 4 tygodniu leczenia. Po 6 wizycie, ACQ-6 było oceniane samodzielnie przez pacjentów w domu, co 4 tygodnie aż do zakończenia leczenia (11 wizyta w 24 tygodniu). Parametr CGI-C oceniano na każdej wizycie (aż do ostatniej, 11), natomiast PGI-C było oceniane samodzielnie przez pacjenta co tydzień do 4 tygodnia leczenia, a następnie co4 tygodnie aż do końca terapii. Pacjenci odnotowywali ciężkość objawów choroby oraz stopień upośledzenia aktywności według narzędzia PSIA wyjściowo, oraz co tydzień aż do tygodnia 16, a następnie wykonywano jeszcze 2 oceny, w tygodniach 20 oraz 24.

5.1.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *ANDHI* ocena skuteczności wykonana była w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisanego leczenia (zmodyfikowana populacja ITT – mITT). Tylko ocena objawów zatokowo-nosowych na podstawie kwestionariusza SNOT-22 wykonano w ramach dodatkowej analizy w podgrupie chorych z polipami nosowymi (*nasal polyposis substudy*).

Zestawienie punktów końcowych opisywanych w badaniu *ANDHI*, wraz z ich definicją, przedstawiono w tabeli poniżej.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 12. Zestawienie punktów końcowych oraz ich definicji w ocenianych badaniach

Punkt końcowy	Definicja
Roczna częstość zaostrzeń astmy (**AER**, z ang. *annual asthma exacerbation rate*)	Główny punkt końcowy w badaniu ANDHI. AER definiowano jako całkowita liczba zaostrzeń × 365,25/całkowity okres obserwacji wewnątrz grupy w dniach. AER porównywano pomiędzy grupami celem oceny wpływu benralizumabu + SoC vs placebo + SoC na częstość zaostrzeń astmy w trakcie 24-tygodniowego okresu leczenia. Zaostrzenie astmy definiowano jako pogorszenie astmy prowadzące do jednego z poniższych: ▪ Użycie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (lub czasowe zwiększenie dawki stosowanych doustnych kortykosteroidów) przez ≥ 3 dni; ▪ Konieczność podania pojedynczej dawki kortykosteroidów w iniekcji; ▪ Konieczność wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym lub innym oddziale obsługującym nagłe przypadki (pobyt < 24 godzin), wynikająca z objawów astmy wymagających zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych; ▪ Konieczność hospitalizacji (≥ 24 godzin) z powodu objawów astmy. Przedstawiono częstości AER w grupach oraz stosunek częstości (*risk ratio*) w grupie BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC.
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy	Drugorzędowy punkt końcowy. Czas od randomizacji do pierwszego przypadku odnotowania zaostrzenia astmy. Przedstawiono jako stosunek częstości (*risk ratio*) w grupie BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC.
Zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza **SGRQ** (*St George's Respiratory Questionnaire*)	Drugorzędowy punkt końcowy. Zmiana od wartości początkowej (4 wizyta) do EOT (zakończenia leczenia) całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ – ocena wpływu benralizumabu + SoC na raportowaną przez pacjentów jakość życia zależną od choroby (HRQoL). Minimalna klinicznie istotna zmiana wynosi 4 jednostki (**MCID = 4**). Przedstawiono średnie zmiany wewnątrz grup w kolejnych tygodniach badania oraz różnicę średnich zmian między grupami.
Natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (**FEV_1**, z ang. *forced expiratory volume in 1 second*)	Drugorzędowy punkt końcowy. Parametr spirometryczny mierzony przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (ang. *prebronchodilator*) – ocena wpływu benralizumabu + SoC na czynność płuc. W doniesieniu konferencyjnym *Kreindler 2020* podano, że zmiana istotna klinicznie wynosi 200 ml. Przedstawiono średnie zmiany wewnątrz grup w kolejnych tygodniach badania oraz różnicę średnich zmian między grupami.
Szczytowy przepływ wydechowy (**PEF**, z ang. *peak expiratory flow)*	Drugorzędowy punkt końcowy. Parametr spirometryczny mierzony za pomocą pikflometru codziennie rano przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela i codziennie wieczorem – ocena wpływu benralizumabu + SoC na czynność płuc. Przedstawiono średnie zmiany wewnątrz grup w kolejnych tygodniach badania oraz wartość p dla różnicy średnich zmian między grupami dla pomiaru na początku i końcu badania.
Zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza **ACQ0-6** (*Asthma Control Questionnaire 6*)	Drugorzędowy punkt końcowy. Zmiana od wartości początkowej całkowitego wyniku kwestionariusza ACQ-6 oceniającego kontrolę objawów astmy. ACQ-6 jest skróconą wersją kwestionariusza ACQ (oceniającego 7 objawów), z którego usunięto ocenę zmian FEV_1. Minimalna klinicznie istotna zmiana wynosi 0,5 (**MCID = 0,5**).
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Punkt końcowy	Definicja
	Wynik wynoszący ≤0,75 wskazuje na dobrze kontrolowaną astmę. Wynik od 0,75 do < 1,5 wskazuje na astmę częściowo kontrolowaną. Wynik ≥1,5 wskazuje na astmę niekontrolowaną. Przedstawiono średnie zmiany wewnątrz grup w kolejnych tygodniach badania oraz różnicę średnich zmian między grupami.
Ocena postrzegania zdrowia zależnego od choroby w ocenie badacza – skala **CGI-C** (*Clinician Global Impression of Change*) i w ocenie pacjenta – skala **PGI-C** (*Patient Global Impression of Change*)	Drugorzędowy punkt końcowy. Ocena zmian postrzegania zdrowia zależnego od choroby w ocenie badacza (CGI-C) i w ocenie pacjenta (PGI-C) od rozpoczęcia leczenia (wizyta 4) do końca leczenia. Przedstawiono odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (bardzo dużą poprawę, dużą poprawę, minimalną poprawę) w kolejnych tygodniach badania i na jego końcu.
Ocena objawów wg kwestionariusza **PSIA** (*Predominant Symptom and Impairment Assessment*)	Drugorzędowy punkt końcowy. Kwestionariusz opracowany na potrzeby badania, mający na celu ocenę dominujących objawów/zaburzeń wynikających z choroby. Przedstawiono odsetek pacjentów raportujących zmiany nasilenia objawów/zaburzeń związanych z chorobą, uznanych we wstępnej ocenie za objawy o największym wpływie w ciągu ostatniego roku.
Ocena zatokowo-nosowych na wg kwestionariusza **SNOT-22** (*Sino-Nasal Outcome Test-22*)	Drugorzędowy punkt końcowy. Analiza wykonana w podgrupie chorych z polipami nosowymi (*nasal polyposis substudy*). Zmiana od wartości początkowej całkowitego wyniku kwestionariusza SNOT-22 oceniającego objawy zatokowo-nosowe. Najmniejsza istotna zmiana, która może zostać wykryta przez pacjenta wynosi 8,9 (**MCID = 8,9**). Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę. Przedstawiono średnie zmiany wewnątrz grup w kolejnych tygodniach badania oraz różnicę średnich zmian między grupami.
Kompleksowa odpowiedź (*comprehensive response*)	Punkt końcowy przedstawiony w doniesieniu konferencyjnym *Kreindler 2020*. Przedstawiono dane dotyczące częstości uzyskiwania kompleksowej odpowiedzi, która definiowana była jako uzyskanie: ▪ klinicznie istotnej poprawy w porównaniu do kontroli w wyniku kwestionariusza SNOT-22 o-8,9 ▪ oraz klinicznie istotne wyniki dla czterech dodatkowych kryteriów: - częstość zaostrzeń astmy równa 0 (AER = 0), - zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ ≤ -4 punkty, - poprawa wartości FEV1 o ≥ 200 ml, - zmiana kwestionariusza ACQ6 o ≤-0,5.

5.1.4.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy (AER)

W badaniu *ANDHI* oceniano roczną częstość zaostrzeń astmy (AER) w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 13. Częstość AER w czasie 24 tyg. obserwacji; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).

Dane	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR‡ (95% CI), p
suplement, częstość oszacowana (*Model-estimated Rate*)	0,94	1,86^	**0,51 (0,39; 0,65); p < 0,0001**
suplement, surowe dane (*Crude-annualised Rate*)	0,94	1,84	

^ w publikacji *Harrison 2020* podano błędnie wartość 1,6, gdyż dane z suplementu i wykresów pokazują, że prawidłowa jest wartość 1,86;
‡ stosunek częstości (*rate ratio*).

W grupie benralizumabu + SoC odnotowano istotną statystycznie redukcję częstości AER w czasie 24 tygodni obserwacji w porównaniu do placebo + SoC o 49%, z 1,86 w grupie placebo + SoC do 0,94 w grupie benralizumabu + SoC : RR = 0,51 (95% CI: 0,39; 0,65), p < 0,0001 (*rate ratio*). Częstości oszacowane w modelu (*Model-estimated Rate*) i surowe dane (*Crude-annualised Rate*) w każdej z grup były zgodne. Efekt leczenia benralizumabem + SoC wskazywał na istotną statystycznie różnicę częstości równą -0,92 wobec placebo + SoC (p < 0,0001).

Tabela 14. Odsetek pacjentów z zaostrzeniem astmy w czasie 24 tyg. obserwacji; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).

Oceniana populacja	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR‡ (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	HR (95% CI), p
Populacja ogólna	123 (29%)	107 (47%)	**0,62 (0,50; 0,76); p < 0,0001**	**-0,18 (-0,26;-0,10); p < 0,0001; NNT = 6 (4; 10)**	**0,52 (0,40; 0,67); p < 0,0001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
‡ ryzyko względne (*relative risk*).

Czas do pierwszego zaostrzenia astmy był dłuższy w grupie benralizumabu + SoC, na co wskazuje mniejsze o 48% ryzyko zaostrzenia astmy w porównaniu do placebo + SoC, HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,67), p < 0,0001. W trakcie 24-tygodniowej obserwacji zaostrzenia astmy wystąpiły u 29% chorych w grupie benralizumabu + SoC i 47% chorych z grupy placebo + SoC. Oszacowane ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy było istotnie statystycznie mniejsze w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC, RR = 0,62 (95% CI: 0,50; 0,76), p < 0,0001 (*relative risk*). Współczynnik NNT = 6 (95% CI: 4; 10) oznacza, że lecząc przez 24 tygodnie 6 chorych benralizumabem + SoC zamiast placebo + SoC należy oczekiwać uniknięcia jednego więcej przypadku zaostrzenia astmy.

W podgrupie chorych z początkową liczbą eozynofili ≥ 300/µl uzyskane wyniki były zgodne z wynikami w populacji ogólnej – częstość zaostrzeń astmy była istotnie statystycznie mniejsza u chorych leczonych

benralizumabem + SoC w porównaniu do placebo + SoC, $RR_{(rate\ ratio)}$ = 0,41 (95% CI: 0,30; 0,56). Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 15. Odsetek pacjentów z zaostrzeniem astmy w czasie 24 tyg. obserwacji – podgrupa chorych z początkową liczbą eozynofili ≥ 300/µl; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).

Oceniana populacja	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR‡ (95% CI), p
Pacjenci z początkową liczbą eozynofili ≥ 300/µl	bd.	bd.	**0,41 (0,30; 0,56); IS**

‡ stosunek częstości (*rate ratio*).

Na poniższym wykresie zaprezentowano wyniki dotyczące stosunku częstości (*rate ratio*) AER w grupie benralizumabu + SoC vs placebo + SoC w populacji ogólnej oraz podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk. Wartości zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji *Harrison 2020* bez podanych danych liczbowych, więc mają zmniejszoną wiarygodność.

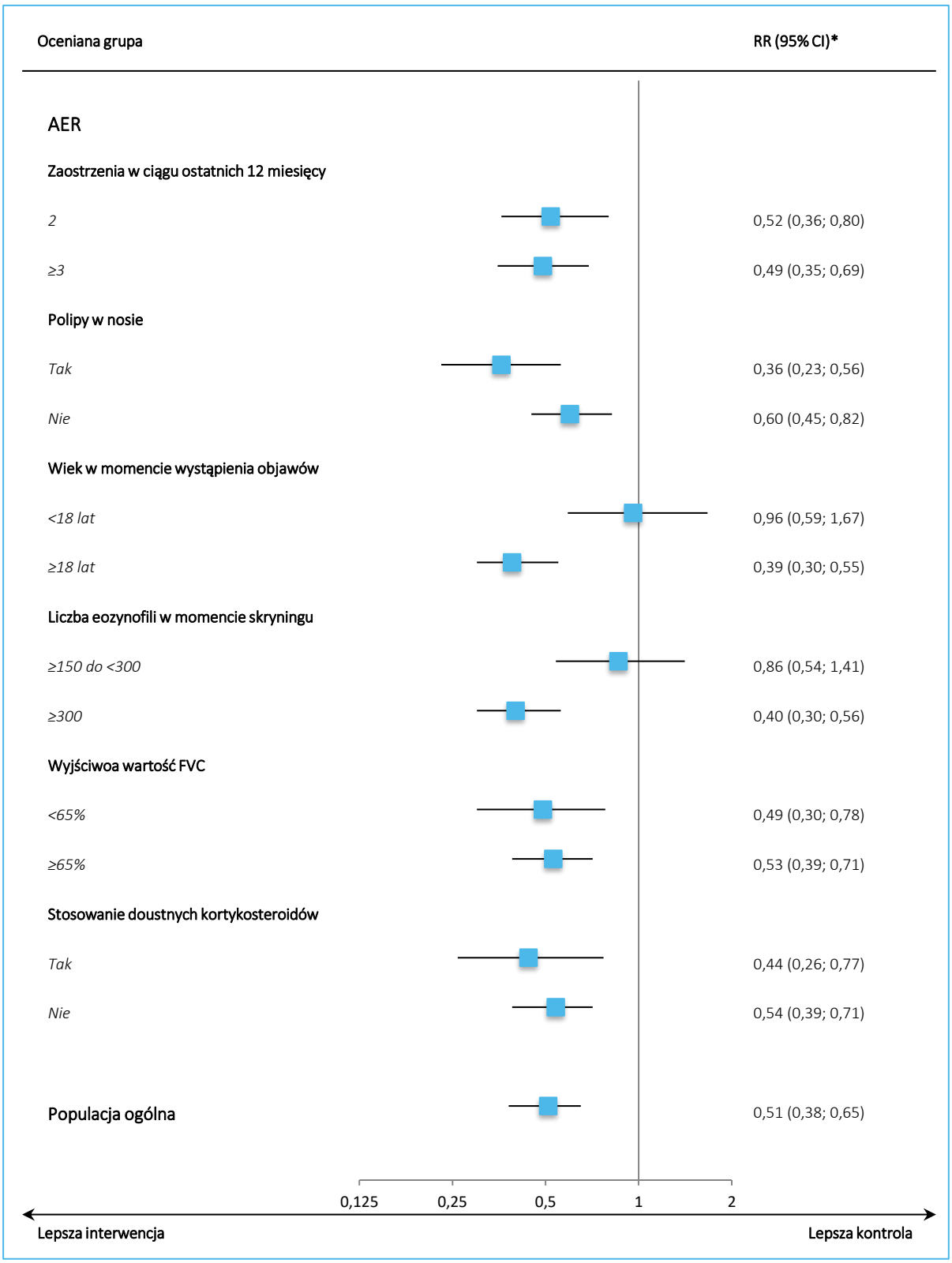
W populacji ogólnej wynik odczytany z wykresu dotyczący ryzyka wystąpienia AER wyniósł 0,51 (95% CI: 0,38; 0,65) i był zgodny z wynikiem przedstawionym w publikacji. Ogółem w każdej z ocenianych podgrup ryzyko wystąpienia AER wskazywało na korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. Istotne statystycznie różnice między benralizumabem + SoC a placebo + SoC uzyskano dla analizy podgrup wyróżnionych na podstawie liczby zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy (2 i ≥ 3), obecności lub braku polipów w nosie, wyjściowej wartości FVC (< 65% i ≥ 65%) oraz stosowania lub nie doustnych kortykosteroidów (OCS). W przypadku wieku w momencie wystąpienia objawów istotne statystycznie różnice między grupami wykazano tylko dla pacjentów ≥ 18 lat (w podgrupie < 18 lat wynik był nieistotny statystycznie). Również w przypadku liczby eozynofilów w momencie skryningu benralizumab + SoC okazał się istotnie lepszy niż placebo + SoC w podgrupie chorych ≥ 300/µl, RR = 0,40 (95% CI: 0,30; 0,56), natomiast w podgrupie z liczbą eozynofili ≥ 150/µl do < 300/µl również zaobserwowano większą korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC (wobec placebo + SoC), wyniki są spójne z podgrupą ≥ 300/µl jednak ze względu na małą liczebność podgrupy wynik utracił istotność statystyczną, RR = 0,86 (95% CI: 0,54; 1,41). W podgrupie chorych stosujących doustne kortykosteroidy wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. Oszacowany stosunek częstości AER w tej podgrupie, RR = 0,44 (95% CI: 0,25; 0,77), był nawet liczbowo lepszy niż w podgrupie chorych nie stosujących OCS w momencie skryningu, RR = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,71). W publikacji *Harrison 2020* nie przedstawiono wyników badania *ANDHI* w docelowej podgrupie chorych [redacted]).

[redacted]

[redacted] Efekt leczenia benralizumabem + SoC był istotnie statystycznie lepszy niż placebo + SoC i zbliżony do wyniku w podgrupie chorych stosujących OCS.

W doniesieniu konferencyjnym *Canonica 2020*, w którym uwzględniono podgrupę chorych z polipami w nosie, podano informację, że u pacjentów z wyjściowo wysokim wynikiem kwestionariusza SNOT-22 widoczny był duży efekt leczenia benralizumabem + SoC, zaobserwowany jako 69% redukcja AER wobec placebo + SoC (0,77 vs 2,39, odpowiednio BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC ; $p \leq 0,0001$). W podgrupie tej obserwowano również poprawę wartości FEV1, wyniku ACQ- 6 i wyniku SGRQ.

Wykres 3. Stosunek częstości (*rate ratio*) dla AER w wyróżnionych podgrupach; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).



* wartości zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji.

5.1.4.2 Jakość życia – kwestionariusz SGRQ

W badaniu *ANDHI* oceniano również stan zdrowia pacjentów i jakość życia ocenianych za pomocą kwestionariusza SGRQ (z ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*). Klinicznie istotna zmiana kwestionariusza SGRQ wynosi 4 punkty (MCID = 4 punkty), zmniejszenie wyniku oznacza poprawę.

Kwestionariusz SGRQ służy do oceny HRQoL u pacjentów ze zwężeniem dróg oddechowych. Całkowity wynik SGRQ wskazuje wpływ choroby na ogólny stan zdrowia i jest wyrażony jako procent ogólnego osłabienia (100 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 0 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia). Średnia zmiana wyniku o 4 jednostki jest zmianą istotną klinicznie (MCID = 4). Wyższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia.

Dane dotyczące średnich zmian wyniku kwestionariusza SGRQ w kolejnych tygodniach badania *ANDHI* zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Zmiany wyniku kwestionariusza SGRQ, w kolejnych tygodniach leczenia; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	MD (95% CI), p
	Średnia zmiana	Średnia zmiana	
SGRQ (wynik całkowity)			
Wartość wyjściowa	58,19	56,69	-
Średnia zmiana w 4 tygodniu	-17,85	-10,07	**-7,78 (-10,59;-4,97)†; p < 0,0001**
Średnia zmiana w 12 tygodniu	-21,52	-14,23	**-7,29 (-10,46;-4,12)†; p < 0,0001**
Średnia zmiana w 24 tygodniu	-23,06	-14,94	**-8,11 (-11.41;-4,82)†, p < 0,0001**

† zmiana istotna klinicznie.

W trakcie całego 24-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu *ANDHI* zaobserwowano poprawę wyniku kwestionariusza SGRQ. Średnia zmiana w 24 tygodniu pomiędzy benralizumabem + SoC a placebo + SoC wyniosła -8,11 (95% CI: -11.41; -4,82), p < 0,0001 – zmiana była istotna klinicznie i istotna statystycznie. Poprawa widoczna była od 4 tygodnia (pierwszy pomiar) do końca okresu obserwacji, z największą różnicą widoczną w 24 tygodniu.

W podgrupie chorych z liczbą eozynofilii ≥300/µl większą poprawę wyniku kwestionariusza SGRQ stwierdzono w grupie benralizumabu + SoC niż w placebo + SoC (-26,62 vs -15,46). Różnica między grupami była istotna statystycznie, MD = -11,16 (95% CI: -15,10; -7,23), p < 0,0001 – wynik w poniższej tabeli.

Tabela 17. Zmiany wyniku kwestionariusza SGRQ – podgrupa chorych z początkową liczbą eozynofili ≥ 300/µl; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).

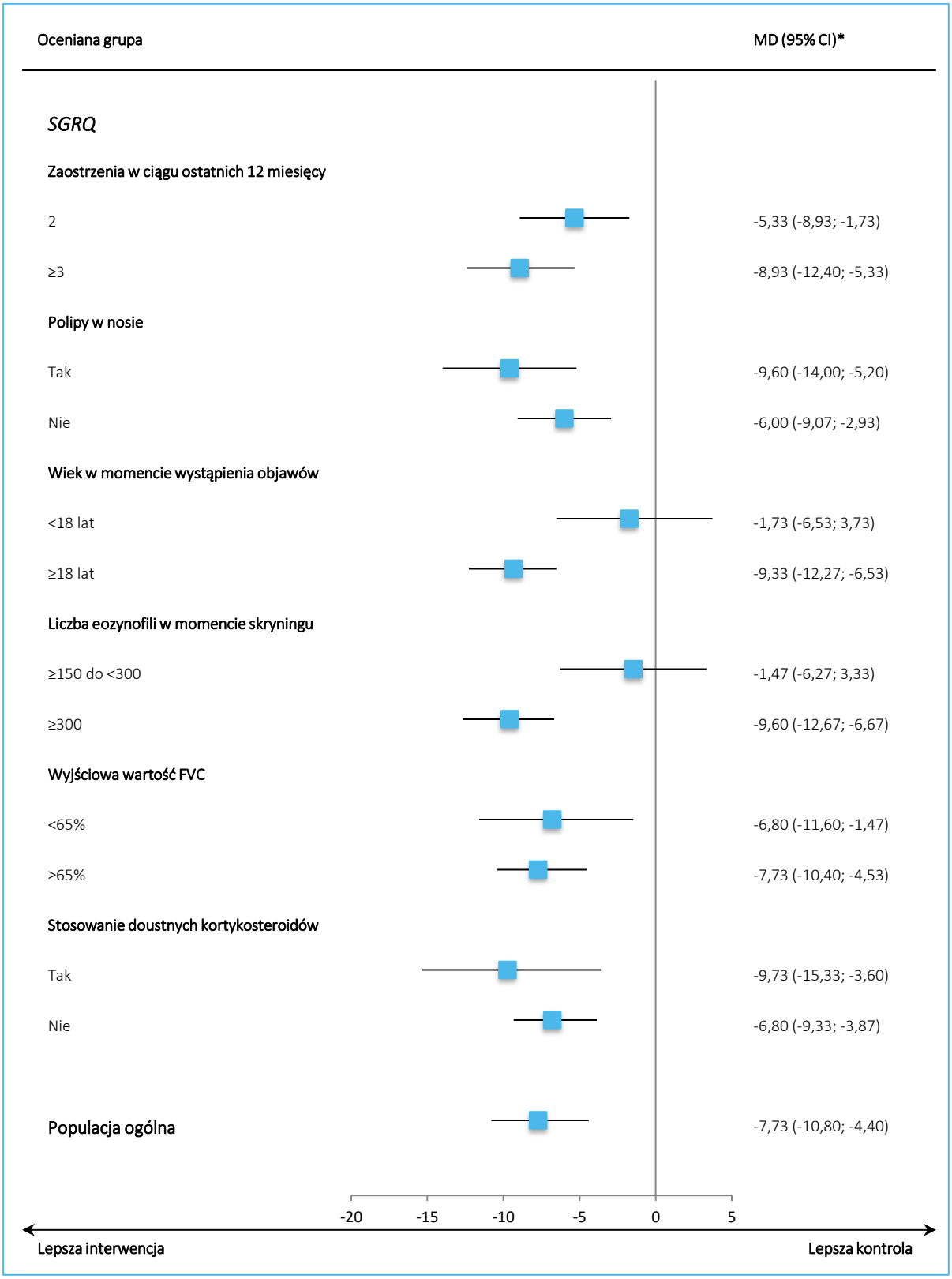
Oceniana podgrupa	BEN Q8W + SoC N = 260	PBO + SoC N = 146	MD (95% CI), p
	Średnia zmiana	Średnia zmiana	
Pacjenci z początkową liczbą eozynofili ≥ 300/µl	-26,62	-15,46	**-11,16 (-15,10;-7,23); p < 0,0001**

Na poniższym wykresie zaprezentowano wyniki dotyczące średniej różnicy wyniku kwestionariusza SGRQ w grupie benralizumabu + SoC vs placebo + SoC w populacji ogólnej oraz podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk. Wartości zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji *Harrison 2020* bez podanych danych liczbowych, więc mają zmniejszoną wiarygodność.

W populacji ogólnej wynik odczytany z wykresu dotyczący różnicy zmian wyniku kwestionariusza SGRQ pomiędzy grupą benralizumabu + SoC a placebo + SoC wyniósł -7,73 (95% CI: -10,80; -4,40). Ogółem w każdej z ocenianych podgrup różnica zmian wyniku kwestionariusza SGRQ między grupami wskazywała na korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. Istotne statystycznie różnice między benralizumabem + SoC a placebo + SoC uzyskano dla analizy podgrup wyróżnionych na podstawie liczby zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy (2 i ≥ 3), obecności lub braku polipów w nosie, wyjściowej wartości FVC (< 65% i ≥ 65%) oraz stosowania lub nie doustnych kortykosteroidów. W przypadku wieku w momencie wystąpienia objawów istotne statystycznie różnice między grupami wykazano tylko dla pacjentów ≥ 18 lat (w podgrupie < 18 lat wynik był nieistotny statystycznie). Również w przypadku liczby eozynofilów w momencie skryningu benralizumab + SoC okazał się istotnie lepszy niż placebo + SoC w podgrupie chorych ≥ 300/µl, MD = -9,60 (95% CI: -12,67; -6,67), natomiast w podgrupie z liczbą eozynofili ≥ 150/µl do < 300/µl również zaobserwowano większą korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC (wobec placebo + SoC) µl jednak ze względu na małą liczebność podgrupy wynik utracił istotność statystyczną, MD = -1,47 (95% CI: -6,27; 3,33). W podgrupie chorych stosujących doustne kortykosteroidy wykazano istotną statystycznie i klinicznie korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC: MD = -9,73 (95% CI: -15,33; -3,60), podobnie w podgrupie chorych nie stosujących OCS w momencie skryningu, MD = -6,80 (95% CI: -9,33; -3,87). W publikacji *Harrison 2020* nie przedstawiono wyników badania *ANDHI* w docelowej podgrupie chorych [redacted]. [redacted] Efekt leczenia

benralizumabem + SoC, choć nieistotny statystycznie, był lepszy niż placebo + SoC i zbliżony do wyniku w podgrupie chorych stosujących OCS. Była to różnica istotna klinicznie.

Wykres 4. Średnie różnice wyniku kwestionariusza SGRQ w wyróżnionych podgrupach; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).



* wartości zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji.

5.1.4.3 Klinicznie istotna poprawa wyniku kwestionariusza SGRQ

Zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ o 4 jednostki jest zmianą istotną klinicznie (MCID = 4). Poprawa stanu zdrowia pacjentów obserwowana jest poprzez zmniejszenie wyniku.

W poniższej tabeli podano odsetki pacjentów uzyskujących klinicznie istotną poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ (MCID ≥ 4) na końcu okresu obserwacji badania *ANDHI*.

Tabela 18. Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy wg wyniku kwestionariusza SGRQ; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC N = 392	PBO + SoC N = 212	OR (95% CI), p
Odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotną poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ (MCID ≥ 4) w EOT	314 (80%)	144 (68%)	**1,91 (1,30; 2,81); p = 0,0010**

W grupie benralizumabu + SoC 80% pacjentów uzyskało klinicznie istotną poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ (MCID ≥ 4) w EOT, w porównaniu do 68% chorych w grupie placebo + SoC. Oszacowany iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej poprawy był o 91% większy w grupie benralizumabu + SoC, OR = 1,91 (95% CI: 1,30; 2,81); p = 0,0010.

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę na końcu okresu obserwacji (EOT), a także klinicznie istotną poprawę, klinicznie istotne pogorszenie i brak zmian wyniku kwestionariusza SGRQ.

Tabela 19. Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia, braku zmiany wg wyniku kwestionariusza SGRQ; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Odsetek pacjentów uzyskujących **klinicznie istotną poprawę** całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ (MCID ≥ 4) w EOT				
EOT	314/392 (80%)	144/212 (68%)	**1,18 (1,06; 1,31); p = 0,0020**	**0,12 (0,05; 0,20); p = 0,0013; NNT = 9 (6; 22)**
Odsetek chorych z **klinicznie istotną poprawą** całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ (zmniejszenie wyniku o ≥ 4 punkty)				
4 tydzień	300 (70%)	135 (59%)	**1,19 (1,05; 1,35); p = 0,0057**	**0,11 (0,04; 0,19); p = 0,0040; NNT = 9 (6; 28)**
12 tydzień	301 (71%)	139 (61%)	**1,16 (1,03; 1,31); p = 0,0154**	**0,10 (0,02; 0,17); p = 0,0123; NNT = 11 (6; 47)**

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
24 tydzień	308 (72%)	144 (63%)	**1,15 (1,02; 1,29); p = 0,0201**	**0,09 (0,02; 0,17); p = 0,0166; NNT = 11 (6; 60)**
Odsetek chorych z **klinicznie istotnym pogorszeniem** całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ (zwiększenie wyniku o ≥ 4 punkty)				
4 tydzień	26 (6%)	40 (18%)	**0,35 (0,22; 0,56); p = 0,0000**	**-0,11 (-0,17; -0,06); p < 0,0001; NNT = 9 (6; 17)**
12 tydzień	25 (6%)	30 (13%)	**0,45 (0,27; 0,74); p = 0,0018**	**-0,07 (-0,12; -0,02); p = 0,0038; NNT = 14 (9; 43)**
24 tydzień	23 (5%)	32 (14%)	**0,39 (0,23; 0,64); p = 0,0003**	**-0,09 (-0,14; -0,04); p = 0,0007; NNT = 12 (8; 28)**
Odsetek chorych z **brakiem zmiany** wyniku kwestionariusza SGRQ				
4 tydzień	58 (14%)	21 (13%)	1,48 (0,92; 2,38); p = 0,1033	0,04 (-0,01; 0,09); p = 0,0808
12 tydzień	43 (10%)	37 (16%)	**0,62 (0,41; 0,94); p = 0,0235**	**-0,06 (-0,12; -0,01); p = 0,0318; NNT = 17 (9; 189)**
24 tydzień	33 (8?%)	28 (12%)	0,63 (0,39; 1,02); p = 0,0596	-0,04 (-0,09; 0,00); p = 0,0744

Klinicznie istotną poprawę wyniku kwestionariusza SGRQ na końcu okresu obserwacji uzyskało istotnie więcej chorych z grupy benralizumabu + SoC niż placebo + SoC, 80% vs 68%. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania takiej poprawy było o 18% większe w grupie benralizumabu + SoC, RR = 1,18 (95% CI: 1,06; 1,31), i było istotne statystycznie, p = 0,0020. Lecząc 9 pacjentów benralizumabem + SoC zamiast placebo + SoC, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku takiej odpowiedzi na końcu leczenia, NNT = 9 (95% CI: 6; 22). Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ był istotnie statystycznie większy w grupie benralizumabu + SoC, w porównaniu z placebo + SoC, we wszystkich kolejnych pomiarach (4 tydzień: 70% vs 59%, 12 tydzień: 71% vs 61%, 24 tydzień: 72% vs 63%).

Podobnie, odsetek chorych z **klinicznie istotnym pogorszeniem** całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ (zwiększenie wyniku o ≥ 4 punkty) we wszystkich kolejnych pomiarach był istotnie statystycznie niższy w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC : 6% vs 18% w 4 tygodniu, 6% vs 13% w 12 tygodniu, 5% vs 14% w 24 tygodniu.

5.1.4.4 Kontrola objawów choroby – kwestionariusz ACQ-6

Jednym z dodatkowych punktów końcowych ocenianych w badaniu *ANDHI* była ocena kontroli objawów astmy za pomocą kwestionariusza ACQ-6. Pytania (jedno pytanie dotyczące stosowania leku rozszerzającego oskrzela i pięć pytań dotyczących objawów) były jednakowo ważone i punktowane od 0 (całkowicie kontrolowane) do 6 (poważnie niekontrolowane). Im wyższy wynik kwestionariusza ACQ-6, tym gorsza kontrola astmy. Wyniki kwestionariusza ACQ-6 wynoszące 0,75 lub mniej wskazywały na dobrze kontrolowaną astmę, wyniki od 0,75 do mniej niż 1,5 wskazywały na astmę częściowo kontrolowaną, a wynik 1,5 lub więcej wskazywał na astmę niekontrolowaną. Klinicznie istotna zmiana wyniku kwestionariusza ACQ-6 wynosi 0,5 (MCID = 0,5).

W tabeli poniżej przedstawiono zmiany wyniku kwestionariusza ACQ-6 w kolejnych tygodniach leczenia.

Tabela 20. Zmiany wyniku kwestionariusza ACQ-6, w kolejnych tygodniach leczenia; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	MD (95% CI), p
	Średnia zmiana	Średnia zmiana	
SGRQ (wynik całkowity)			
Wartość wyjściowa	3,04	3,07	-
Średnia zmiana w 1 tygodniu	-0,78	-0,66	p = 0,0981
Średnia zmiana w 2 tygodniu	bd.	bd.	**-0,36 (95% CI:-0,52;-0,20); p < 0,0001**
Średnia zmiana w 4 tygodniu	-1,2	-0,82	bd.
Średnia zmiana w 12 tygodniu	-1,47	-1,06	**-0,42 (95% CI:-0,60;-0,23); p < 0,0001**
Średnia zmiana w 24 tygodniu	-1,47	-1,01	**-0,46 (95% CI:-0,65;-0,27), p < 0,0001**

† zmiana istotna klinicznie.

W badaniu *ANDHI* obserwowano poprawę wyniku kwestionariusza ACQ-6 w obydwu grupach. Poprawa wyniku ACQ-6 była istotnie większa w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC począwszy od 2 tygodnia, MD = -0,36 (95% CI: -0,52; -0,20), p < 0,0001, przez cały okres badania aż do 24 tygodnia, MD = -0,46 (95% CI: -0,65; -0,27), p < 0,0001, wskazując na wczesną i utrzymującą się poprawę wyniku ACQ-6 przez cały okres badania.

Obserwowano istotne statystycznie różnice między grupami już od 2 tygodnia przez cały okres badania.

W podgrupie chorych z liczbą eozynofilii ≥300/µl większą poprawę wyniku kwestionariusza ACQ-6 stwierdzono w grupie benralizumabu + SoC niż w placebo + SoC (-1,66 vs -1,05). Różnica między grupami była istotna statystycznie, MD = -0,61 (95% CI: -0,84; -0,39), p < 0,0001 (wyniki w tabeli poniżej).

Tabela 21. Zmiany wyniku kwestionariusza ACQ-6 – podgrupa chorych z początkową liczbą eozynofili ≥ 300/µl; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).

Oceniana podgrupa	BEN Q8W + SoC N = 277	PBO + SoC N = 155	MD (95% CI), p
	Średnia zmiana	Średnia zmiana	
Pacjenci z początkową liczbą eozynofili ≥ 300/µl	-1,66	-1,05	-0,61 (-0,84;-0,39); p < 0,0001

Na poniższym wykresie zaprezentowano wyniki dotyczące średniej różnicy wyniku kwestionariusza ACQ-6 w grupie benralizumabu + SoC vs placebo + SoC w populacji ogólnej oraz podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk. Wartości zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji *Harrison 2020* bez podanych danych liczbowych, więc mają zmniejszoną wiarygodność.

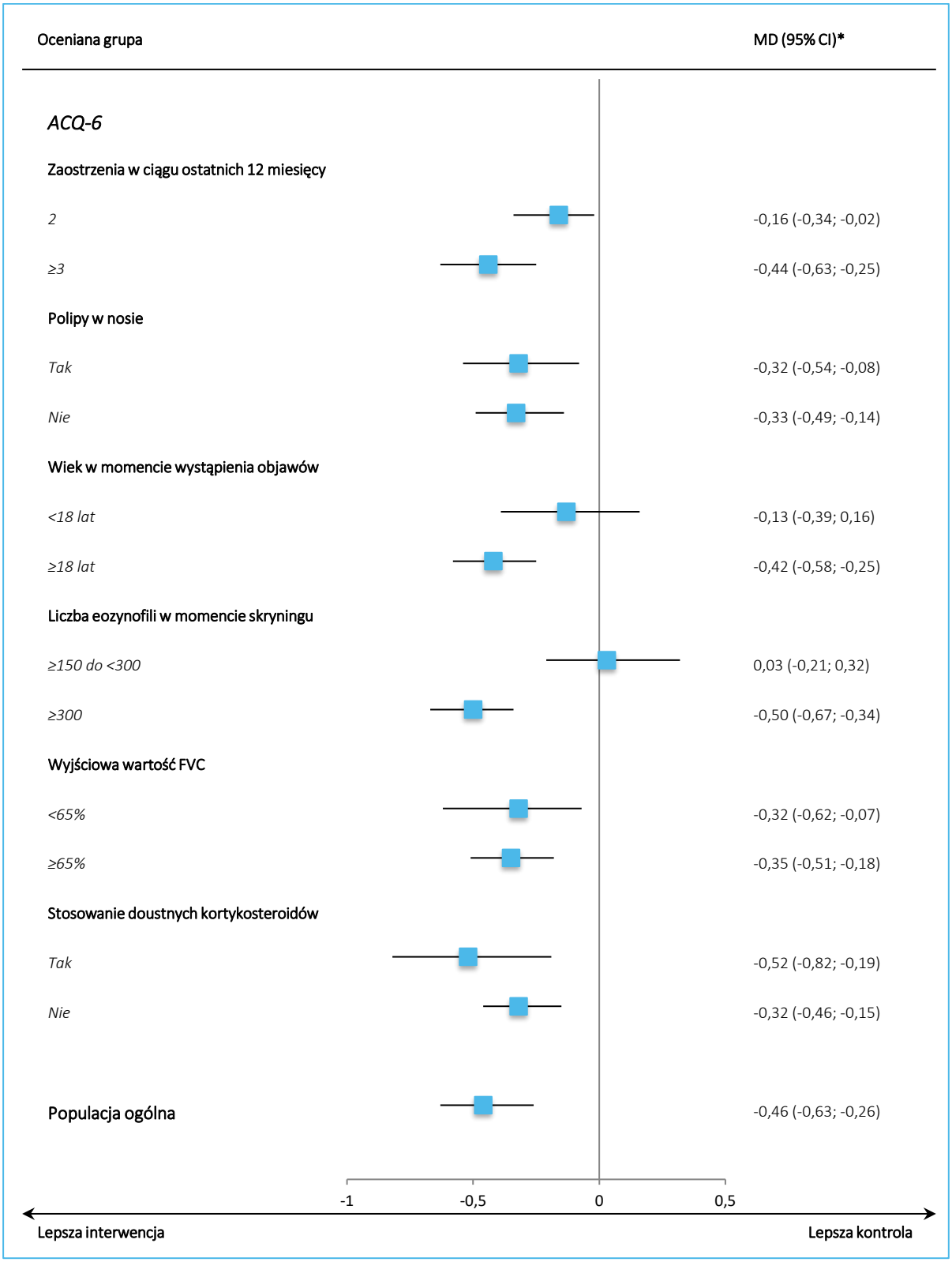
W populacji ogólnej wynik odczytany z wykresu dotyczący różnicy zmian wyniku kwestionariusza ACQ-6 pomiędzy grupą benralizumabu + SoC a placebo + SoC wyniósł -0,46 (95% CI: -0,63; -0,26). Ogółem w każdej z ocenianych podgrup różnica zmian wyniku kwestionariusza SGRQ między grupami wskazywała na korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. Istotne statystycznie różnice między benralizumabem + SoC a placebo + SoC uzyskano dla analizy podgrup wyróżnionych na podstawie liczby zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy (2 i ≥ 3), obecności lub braku polipów w nosie, wyjściowej wartości FVC (< 65% i ≥ 65%) oraz stosowania lub nie doustnych kortykosteroidów. W przypadku wieku w momencie wystąpienia objawów istotne statystycznie różnice między grupami wykazano tylko dla pacjentów ≥ 18 lat (w podgrupie < 18 lat wynik był nieistotny statystycznie). Również w przypadku liczby eozynofilów w momencie skryningu benralizumab + SoC okazał się istotnie lepszy niż placebo + SoC w podgrupie chorych ≥ 300/µl, MD = -0,50 (95% CI: -0,67; -0,34), natomiast w podgrupie z liczbą eozynofili ≥ 150/µl do < 300/µl nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Różnica zmian w podgrupie chorych ≥ 300/µl była istotna klinicznie. W podgrupie chorych stosujących doustne kortykosteroidy wykazano istotną statystycznie i klinicznie korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC: MD = -0,52 (95% CI: -0,82; -0,19), istotne statystycznie wyniki odnotowano także w podgrupie chorych nie stosujących OCS w momencie skryningu, MD = -0,32 (95% CI: -0,46; -0,15). W publikacji *Harrison 2020* nie przedstawiono wyników badania *ANDHI* w docelowej podgrupie chorych ([redacted]). [redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

[redacted] Efekt leczenia benralizumabem + SoC, choć nieistotny statystycznie, był lepszy niż placebo + SoC i liczbowo zgodny z wynikiem w podgrupie chorych stosujących OCS. Była to różnica istotna klinicznie.

Wykres 5. Średnie różnice wyniku kwestionariusza ACQ-6 w wyróżnionych podgrupach; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).



* wartości zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji.

5.1.4.5 Klinicznie istotna poprawa wyniku kwestionariusza ACQ-6

Dane dotyczące częstości uzyskania minimalnej klinicznie istotnej poprawy wyniku kwestionariusza ACQ-6 w EOT (MCID ≤ -0,5) na podstawie danych z publikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy wg wyniku kwestionariusza ACQ-6; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	OR (95% CI), p
Dane z publikacji	313 (73%)	150 (66%)	**1,12 (1,00; 1,25); p = 0,0451**	**0,08 (0,00; 0,15); p = 0,0402; NNT = 13 (7; 287)**	1,53 (1,07; 2,20); p = 0,0193
Dane z suplementu	319 (73%)	153 (67%)	**1,12 (1,01; 1,24); p = 0,0401**	**0,08 (0,01; 0,15); p = 0,0356; NNT = 13 (7; 188)**	1,53 (1,07; 2,20); p = 0,0193

Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy wyniku kwestionariusza ACQ-6 na końcu okresu obserwacji (MCID ≤ -0,5) było istotnie większe u pacjentów leczonych benralizumabem + SoC w porównaniu do placebo + SoC (73% vs 66%), RR = 1,12 (95% CI: 1,00; 1,25), p = 0,0451. Współczynnik NNT = 13 (95% CI: 7; 287) oznacza, że podając 13 pacjentom benralizumab + SoC zamiast placebo + SoC należy oczekiwać jednej dodatkowej odpowiedzi istotnej klinicznie.

Szansa uzyskania klinicznie istotnej poprawy wyniku kwestionariusza ACQ-6 była istotnie statystycznie większa w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC, OR = 1,53 (95% CI: 1,07; 2,20); p = 0,0193 (dane przedstawione w suplemencie wskazywały na zbieżne wnioski).

5.1.4.6 FEV_1

Czynność płuc oceniano z pomocą zmian wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1, z ang. *forced expiratory volume in 1 second*). W poniższej tabeli przedstawiono zmiany wartości FEV_1 w kolejnych tygodniach leczenia w badaniu *ANDHI*. Poprawa wartości FEV1 o ≥ 200 ml uznawana jest za zmianę istotną klinicznie (doniesienie konferencyjne *Kreindler 2020*).

Tabela 23. Zmiany wartości FEV_1, w kolejnych tygodniach leczenia; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	MD (95% CI), p
	Średnia zmiana	Średnia zmiana	
Wartość wyjściowa	1700	1750	-

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	MD (95% CI), p
	Średnia zmiana	Średnia zmiana	
Średnia zmiana w 2 tygodniu	170	80	**90 (95% CI: 30; 150); p = 0,0041**
Średnia zmiana w 4 tygodniu	200†	70	bd.
Średnia zmiana w 12 tygodniu	260†	120	**150 (95% CI: 80; 220); p < 0,0001**
Średnia zmiana w 24 tygodniu	300†	140	**160 (95% CI: 90; 230), p < 0,0001**

† zmiana istotna klinicznie.

Początkowe wartości FEV_1 były podobne w obu grupach, 1700 ml w grupie BEN Q8W + SoC i 1750 ml w grupie PBO + SoC. W trakcie kolejnych tygodni leczenia obserwowano ciągły wzrost wartości FEV1 w obu grupach, przy czym zmiany były większe w grupie leczonej benralizumabem + SoC. Różnice między grupami były istotne statystycznie, począwszy o d pomiaru w 2 tygodniu, MD = 90 ml (95% CI: 30; 150), p = 0,0041, aż do końca okresu obserwacji w 24 tygodniu, MD = 160 ml (95% CI: 90; 230), p < 0,0001.

W grupie benralizumabu + SoC już w 4 tygodniu uzyskano istotną klinicznie poprawę wartości FEV_1 (zwiększenie o 200 ml), która zwiększała się w czasie (w 24 tygodniu średnia zmiana FEV_1 wyniosła 300 ml). W grupie placebo obserwowane zmiany nie przekroczyły progu MCID.

W podgrupie chorych z liczbą eozynofilii ≥300/µl większą poprawę wartości FEV_1 stwierdzono w grupie benralizumabu + SoC niż w placebo + SoC (360 ml vs 170 ml). Różnica między grupami była istotna statystycznie, MD = 191 ml (95% CI: 110; 270), p < 0,0001 – wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 24. Zmiany wartości FEV_1 – podgrupa chorych z początkową liczbą eozynofili ≥ 300/µl; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).

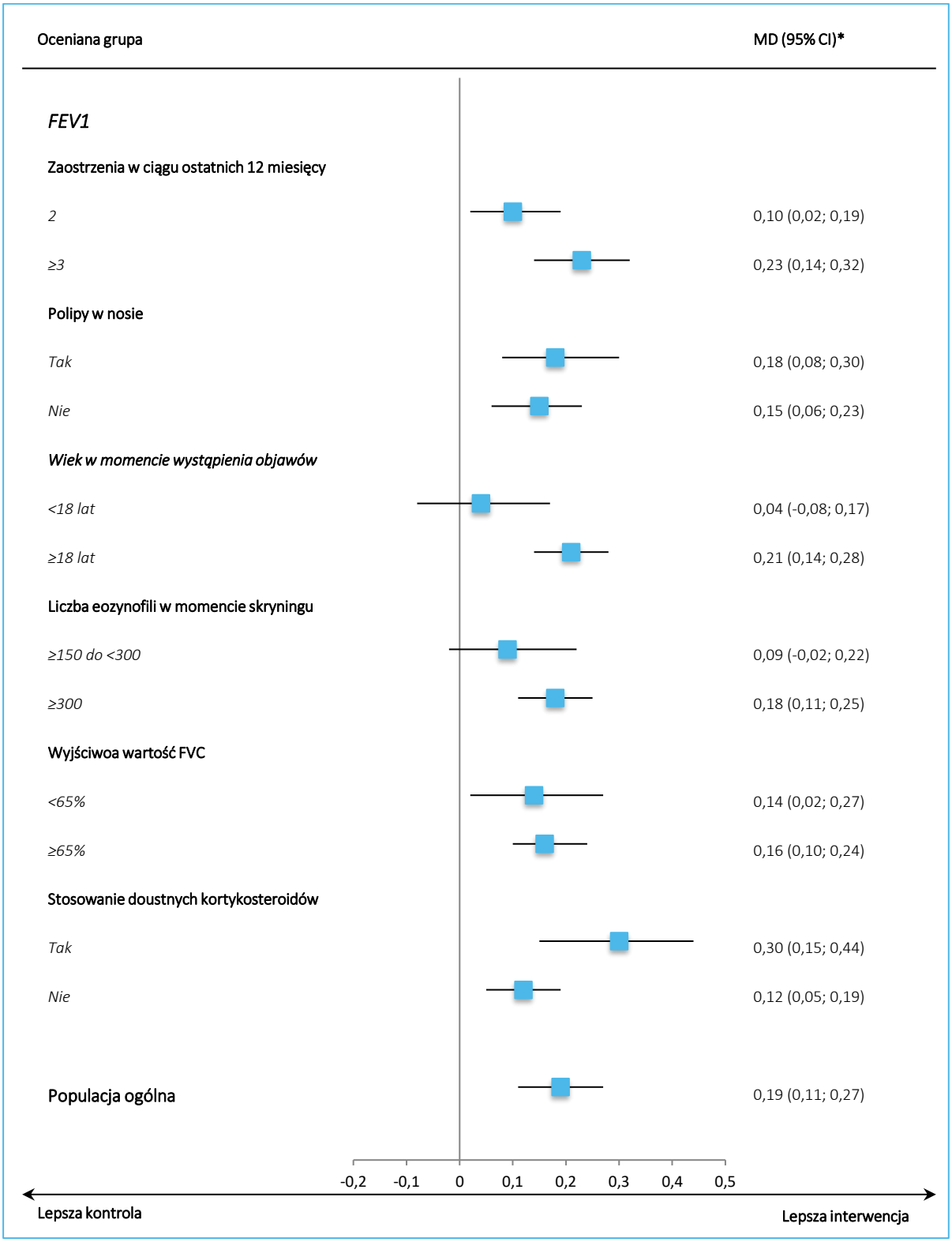
Oceniana podgrupa	BEN Q8W + SoC N = 278	PBO + SoC N = 153	MD (95% CI), p
	Średnia zmiana	Średnia zmiana	
Pacjenci z początkową liczbą eozynofili ≥ 300/µl	360	170	MD = 191 (95% CI: 110; 270); p < 0,0001

Na poniższym wykresie zaprezentowano wyniki dotyczące średniej różnicy FEV_1 w grupie benralizumabu + SoC vs placebo + SoC w populacji ogólnej oraz podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk. Wartości zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji *Harrison 2020* bez podanych danych liczbowych, więc mają zmniejszoną wiarygodność.

W populacji ogólnej wynik odczytany z wykresu dotyczący średniej różnicy zmian wartości FEV_1 pomiędzy grupą benralizumabu + SoC a placebo + SoC wyniósł 0,19 (95% CI: 0,11; 0,27). Ogółem w każdej z ocenianych podgrup różnica zmian wyniku kwestionariusza SGRQ między grupami wskazywała na korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. Istotne statystycznie różnice między benralizumabem + SoC a placebo + SoC uzyskano dla analizy podgrup wyróżnionych na podstawie liczby zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy (2 i ≥ 3), obecności lub braku polipów w nosie, wyjściowej wartości FVC (< 65% i ≥ 65%) oraz stosowania lub nie doustnych kortykosteroidów. W przypadku wieku w momencie wystąpienia objawów istotne statystycznie różnice między grupami wykazano tylko dla pacjentów ≥ 18 lat (w podgrupie < 18 lat wynik był nieistotny statystycznie). Również w przypadku liczby eozynofilów w momencie skryningu benralizumab + SoC okazał się istotnie lepszy niż placebo + SoC w podgrupie chorych ≥ 300/µl, MD = 0,18 (95% CI: 0,11; 0,25), natomiast w podgrupie z liczbą eozynofili ≥ 150/µl do < 300/µl również zaobserwowano większą korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC (wobec placebo + SoC) µl jednak ze względu na małą liczebność podgrupy wynik utracił istotność statystyczną, MD = 0,09 (95% CI: -0,02; 0,22). W podgrupie chorych stosujących doustne kortykosteroidy wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. Średnia różnica zmian wartości FEV_1 między grupami w tej podgrupie wyniosła 0,30 (95% CI: 0,15; 0,44), była istotna klinicznie i liczbowo lepsza niż w podgrupie chorych nie stosujących OCS w momencie skryningu, MD = 0,12 (95% CI: 0,05; 0,19). W publikacji *Harrison 2020* nie przedstawiono wyników badania *ANDHI* w docelowej podgrupie chorych ([redacted]). W podgrupie chorych stosujących doustne kortykosteroidy wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC: MD = 0,30 (95% CI: 0,15; 0,44), podobnie w podgrupie chorych nie stosujących OCS w momencie skryningu, MD = 0,12 (95% CI: 0,05; 0,19). W publikacji *Harrison 2020* nie przedstawiono wyników badania *ANDHI* w docelowej podgrupie chorych ([redacted]). [redacted] Efekt leczenia benralizumabem + SoC, choć nieistotny statystycznie, był lepszy niż placebo + SoC i zbliżony do wyniku w podgrupie chorych stosujących OCS.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Wykres 6. Średnie różnice wartości FEV_1 w wyróżnionych podgrupach; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).



* wartości zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji.

5.1.4.7 PEF

Jednym w dodatkowych punktów końcowych w badaniu *ANDHI* był pomiar szczytowego przepływu wydechowego (PEF, z ang. *peak expiratory flow*). Pomiary wykonywano każdego ranka, po krótkim spacerze, przed przyjęciem porannych leków na astmę oraz każdego wieczoru. Następnie obliczano średnie zmiany w stosunku do wartości początkowej. Wyniki zmian wartości PEF mierzonego rano i wieczorem w kolejnych tygodniach leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Zmiany wartości PEF mierzonego rano^ i wieczorem^, w kolejnych tygodniach leczenia; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (suplement do publikacji *Harrison 2020*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC N = 427		PBO + SoC N = 229		MD*, p
	N	Średnia zmiana	N	Średnia zmiana	
PEF mierzony rano^					
Średnia zmiana w 1 tygodniu	391	13,57	205	6,72	-6,85*; **p = 0,0214**
Średnia zmiana w 4 tygodniu	367	22,93	190	5,61	-17,32*
Średnia zmiana w 12 tygodniu	335	28,7	175	9,39	-19,31*
Średnia zmiana w 24 tygodniu	276	27,4	142	7,34	**-9,27*; p = 0,0031**
PEF mierzony wieczorem^					
Średnia zmiana w 1 tygodniu	388	8,84	205	2,42	-6,42*
Średnia zmiana w 4 tygodniu	362	19,98	192	0,84	-19,14*
Średnia zmiana w 12 tygodniu	327	22,03	172	-0,06	-22,09*
Średnia zmiana w 24 tygodniu	256	16,61	144	<-5	Nie można obliczyć

^ wartości odczytane z wykresu;
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC obserwowano wczesną istotną poprawę wartości PEF mierzonego rano, utrzymującą się w czasie – różnica zmian między grupami była istotna statycznie począwszy od pomiaru w 1 tygodniu (p = 0,0214), aż do oceny w 24 tygodniu (p = 0,0031).

5.1.4.8 Skala CGI-C i PGI-C

Za pomocą kwestionariuszy CGI-C (z ang. *Clinical Global Impression of Change*) i PGI-C (z ang. *Patients' Global Impression of Change*) oceniano postrzeganie zmian w stanie zdrowia zależnego od choroby w stosunku do wartości wyjściowej. Badacz (CGI-C) i pacjent (PGI-C) oceniali stopień zmiany ogólnego stanu nasilenia astmy w porównaniu z rozpoczęciem leczenia w momencie randomizacji (wizyta 4) za

pomocą siedmiostopniowej skali ocen (1 – bardzo poprawiona; 2 – dużo lepsze; 3 – minimalnie lepsze; 4 – bez zmian; 5 – minimalnie gorsze; 6 – dużo gorsze; 7 – bardzo dużo gorsze). W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie – dużą poprawę i bardzo dużą poprawę wyniku skali CGI-C na końcu okresu obserwacji – ocena wykonywana przez badacza.

Tabela 26. Uzyskanie poprawy wyniku skali CGI-C w EOT; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*).

CGI-C	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	OR (95% CI), p
Duża poprawa	226* (52,9%)	81* (35,2%)	**2,05 (1,47; 2,86); p < 0,0001**
Bardzo duża poprawa	64* (15%)	11* (4,8%)	**3,45 (1,77; 6,70); p < 0,0003**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie – dużą poprawę i bardzo dużą poprawę w ocenie wykonywanej przez pacjenta (skala PGI-C) na końcu okresu obserwacji.

Tabela 27. Uzyskanie poprawy wyniku skali PGI-C w EOT; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*).

PGI-C	BEN Q8W + SoC N = 424	PBO + SoC N = 228	OR (95% CI), p
Duża poprawa	237* (55,9%)	87* (38,2%)	**2,06 (95% CI: 1,48; 2,87); p < 0,0001**
Bardzo duża poprawa	160* (37,7%)	38* (16,7%)	**3,02 (95% CI: 2,02; 4,51); p < 0,0001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dużą poprawę stanu zdrowia w ocenie badacza (CGI-C) uzyskało 52,9% chorych leczonych benralizumabem + SoC i 35,2% chorych w grupy placebo + SoC. Szansa uzyskania **dużej poprawy stanu zdrowia** na podstawie oceny badacza **w skali CGI-C** była istotnie statystycznie większa w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC, 2,05 (95% CI: 1,47; 2,86), p < 0,0001. Również istotnie więcej chorych z grupy benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC uzyskało w ocenie badacza **bardzo dużą poprawę** stanu zdrowia: 15% vs 4,8%, OR = 3,45 (95% CI: 1,77; 6,70), p < 0,0003.

W ocenie wykonywanej przez pacjentów (**skala PGI-C**) uzyskano spójne wyniki. **Dużą poprawę stanu zdrowia** uzyskało 52,9% chorych leczonych benralizumabem + SoC i 35,2% chorych w grupy placebo + SoC, oszacowany iloraz szans wyniósł 2,06 (95% CI: 1,48; 2,87), i był to wynik istotny statystycznie,

p < 0,0001. **Bardzo dużą poprawę stanu zdrowia** w ocenie pacjentów leczonych benralizumabem + SoC vs placebo + SoC uzyskało odpowiednio 37,7% vs 16,7% chorych, OR = 3,02 (95% CI: 2,02; 4,51), p < 0,0001. Pacjenci raportowali większą poprawę niż badacze.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych uzyskujących poprawę skali CGI-C (bardzo duża poprawa, duża poprawa, minimalna poprawa) w kolejnych tygodniach badania *ANDHI*. Istotne statystycznie wyniki zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 28. Uzyskanie poprawy wyniku skali CGI-C (bardzo duża poprawa, duża poprawa, minimalna poprawa) w kolejnych tygodniach badania *ANDHI*; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*).

CGI-C	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Bardzo duża poprawa, duża poprawa, minimalna poprawa				
2 tydzień	246 (58%)	87 (38%)	**1,52 (1,26; 1,82); p = 0,0000**	**0,20 (0,12; 0,27); p < 0,0001; NNT = 6 (4; 9)**
12 tydzień	273 (64%)	120 (52%)	**1,22 (1,06; 1,41); p = 0,0062**	**0,12 (0,04; 0,19); p = 0,0043; NNT = 9 (6; 28)**
24 tydzień	289 (67,7%)	126 (55,0%)	**1,23 (1,08; 1,41); p = 0,0025**	**0,13 (0,05; 0,20); p = 0,0015; NNT = 8 (5; 21)**
Poprawa				
2 tydzień	246 (57,6%)	87 (38%)	**1,52 (1,26; 1,82); p = 0,0000**	**0,20 (0,12; 0,27); p < 0,0001; NNT = 6 (4; 9)**
12 tydzień	273 (63,9%)	120 (52,4%)	**1,22 (1,06; 1,41); p = 0,0062**	**0,12 (0,04; 0,19); p = 0,0043; NNT = 9 (6; 28)**
24 tydzień	289 (67,7%)	126 (55%)	**1,23 (1,08; 1,41); p = 0,0025**	**0,13 (0,05; 0,20); p = 0,0015; NNT = 8 (5; 21)**
Duża poprawa				
2 tydzień	44 (10,3%)	8 (3,5%)	**2,95 (1,41; 6,16); p = 0,0040**	**0,07 (0,03; 0,11); p = 0,0004; NNT = 15 (10; 33)**
12 tydzień	174 (40,7%)	55 (24%)	**1,70 (1,31; 2,19); p = 0,0001**	**0,17 (0,09; 0,24); p < 0,0001; NNT = 6 (5; 11)**
24 tydzień	273 (63,9%)	120 (52,4%)	**1,22 (1,06; 1,41); p = 0,0062**	**0,12 (0,04; 0,19); p = 0,0043; NNT = 9 (6; 28)**

CGI-C	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Bardzo duża poprawa				
2 tydzień	14 (3,3%)	3 (1,3%)	2,50 (0,73; 8,62); p = 0,1459	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,0851
12 tydzień	44 (10,3%)	8 (3,5%)	**2,95 (1,41; 6,16); p = 0,0040**	**0,07 (0,03; 0,11); p = 0,0004; NNT = 15 (10; 33)**
24 tydzień	60 (14,1%)	11 (4,8%)	**2,93 (1,57; 5,45); p = 0,0007**	**0,09 (0,05; 0,14); p < 0,0001; NNT = 11 (8; 21)**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Natomiast w poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych uzyskujących poprawę skali PGI-C (bardzo duża poprawa, duża poprawa, minimalna poprawa) w kolejnych tygodniach badania *ANDHI*. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 29. Uzyskanie poprawy wyniku skali PGI-C (bardzo duża poprawa, duża poprawa, minimalna poprawa) w kolejnych tygodniach badania *ANDHI*; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*).

PGI-C	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Bardzo duża poprawa, duża poprawa, minimalna poprawa				
2 tydzień	253 (59%)	96 (42%)	**1,41 (1,19; 1,68); p = 0,0001**	**0,17 (0,09; 0,25); p < 0,0001; NNT = 6 (4; 11)**
12 tydzień	309 (72%)	127 (56%)	**1,30 (1,15; 1,49); p = 0,0001**	**0,17 (0,09; 0,25); p = 0,0001; NNT = 6 (5; 11)**
24 tydzień	303 (71%)	133 (58%)	**1,22 (1,08; 1,39); p = 0,0018**	**0,13 (0,05; 0,21); p = 0,0011; NNT = 8 (5; 20)**
Poprawa				
2 tydzień	253 (59,3%)	96 (41,9%)	**1,41 (1,19; 1,68); p = 0,0001**	**0,17 (0,09; 0,25); p < 0,0001; NNT = 6 (4; 11)**
12 tydzień	309 (72,4%)	127 (55,5%)	**1,30 (1,15; 1,49); p = 0,0001**	**0,17 (0,09; 0,25); p < 0,0001; NNT = 6 (5; 11)**
24 tydzień	303 (71%)	133 (58,1%)	**1,22 (1,08; 1,39); p = 0,0018**	**0,13 (0,05; 0,21); p = 0,0011; NNT = 8 (5; 20)**

PGI-C	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Duża poprawa				
2 tydzień	130 (30,4%)	38 (16,6%)	**1,83 (1,33; 2,54); p = 0,0002**	**0,14 (0,07; 0,20); p < 0,0001;** NNT = 8 (5; 14)
12 tydzień	228 (53,4%)	76 (33,2%)	**1,61 (1,31; 1,97); p = 0,0000**	**0,20 (0,12; 0,28); p < 0,0001;** NNT = 5 (4; 9)
24 tydzień	232 (54,3%)	86 (37,6%)	**1,45 (1,20; 1,75); p = 0,0001**	**0,17 (0,09; 0,25); p < 0,0001;** NNT = 6 (5; 12)
Bardzo duża poprawa				
2 tydzień	68 (15,9%)	16 (7%)	**2,28 (1,35; 3,84); p = 0,0019**	**0,09 (0,04; 0,14); p = 0,0003;** NNT = 12 (8; 25)
12 tydzień	152 (35,6%)	37 (16,2%)	**2,20 (1,60; 3,04); p = 0,0000**	**0,19 (0,13; 0,26); p < 0,0001;** NNT = 6 (4; 8)
24 tydzień	156 (36,5%)	38 (16,6%)	**2,20 (1,60; 3,02); p = 0,0000**	**0,20 (0,13; 0,27); p < 0,0001;** NNT = 6 (4; 8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ocena postrzeganej zmiany stanu zdrowia w stosunku do wartości wyjściowej wykonana przez badaczy (CGI-C) wykazała, że w grupie benralizumabu + SoC istotnie większy odsetek chorych uzyskał poprawę stanu zdrowia (bardzo dużą poprawę, dużą poprawę i minimalną poprawę) w porównaniu do grupy placebo + SoC przez cały okres badania, 58% vs 38% w 2 tygodniu, 64% vs 52% w 12 tygodniu, 68% vs 55% w 24 tygodniu. Ocena wykonana przez pacjentów (PGI-C) dała podobne wyniki o takim samym wnioskowaniu – istotnie więcej pacjentów w grupie benralizumabu + SoC niż pacjentów w grupie placebo + SoC uzyskało poprawę stanu zdrowia (bardzo dużą poprawę, dużą poprawę i minimalną poprawę) przez cały okres obserwacji: 59% vs 42% w 2 tygodniu, 72% vs 56% w 12 tygodniu, 71% vs 58% w 24 tygodniu. Pacjenci raportowali większą poprawę w skali PGI-C niż badacze w skali CGI-C. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako bardzo duża poprawa lub duża poprawa w skali CGI-C lub PGI-C na końcu okresu obserwacji) było istotnie statystycznie większe u chorych leczonych benralizumabem + SoC w porównaniu do placebo + SoC w każdym wykonanym pomiarze.

5.1.4.9 Kwestionariusz PSIA

W badaniu *ANDHI* wykonywano również ocenę dominujących objawów i upośledzenia czynności na podstawie zindywidualizowanego kwestionariusza PSIA (*Predominant Symptom and Impairment*

Assessment) opracowanego na potrzeby badania. Pacjentom przedstawiono wcześniej określoną listę 8 głównych objawów i zaburzeń astmy (duszność, duszność, kaszel, ucisk w klatce piersiowej, trudności z zasypianiem z powodu astmy, ograniczone typowe codzienne czynności, ograniczone intensywne czynności fizyczne i wrażliwość na warunki środowiskowe). Na 3 wizycie zindywidualizowany profil objawów i zaburzeń był uszeregowany przez pacjenta pod względem ważności. Pacjenci zostali poproszeni o wybranie tych objawów i zaburzeń, które miały istotny wpływ w ciągu ostatniego roku. Następnie pacjenci uszeregowali wybrane objawy lub zaburzenia w kolejności od tych mających największy wpływ lub najwyżej sklasyfikowanych (1) do takich o najmniejszym wpływie (8). Kwestionariusz PSIA był następnie zindywidualizowany dla każdego pacjenta na podstawie najwyżej ocenianych objawów i zaburzeń, i wypełniany przez cały czas trwania badania. Pacjenci zostali poproszeni o zgłaszanie nasilenia objawów lub zaburzeń w ciągu ostatnich 7 dni na zindywidualizowanym PSIA przy użyciu 11-punktowej numerycznej skali ocen od 0 (nie doświadczyli) do 10 (najgorsze, jakie mogę sobie wyobrazić).

Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę, czyli zmniejszenie nasilenia objawów.

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat objawów/zaburzeń uzyskujących najwyższą ocenę we wstępnej ocenie u największego odsetka pacjentów.

Tabela 30. Najwyżej oceniane objawy lub zaburzenia we wstępnej ocenie skali PSIA; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*).

PSIA	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Duszność	174 (41%)	100 (44%)	0,93 (0,77; 1,12); p = 0,4668	-0,03 (-0,11; 0,05); p = 0,4710
Ograniczenie intensywnej aktywności fizyczna	60 (14%)	28 (12%)	1,15 (0,76; 1,75); p = 0,5152	0,02 (-0,04; 0,07); p = 0,5057
Kaszel	50 (12%)	29 (13%)	0,92 (0,60; 1,42); p = 0,7200	-0,01 (-0,06; 0,04); p = 0,7231
Świsty	42 (10%)	25 (11%)	0,90 (0,56; 1,44); p = 0,6626	-0,01 (-0,06; 0,04); p = 0,6673

Duszność była najczęstszym objawem zgłaszanym przez pacjentów. W grupie benralizumabu + SoC i placebo + SoC w początkowej ocenie jako najczęstsze i o największym wpływie zgłaszano te same objawy/zaburzenia – występowały z podobną częstością w obu grupach. Najczęstszymi były: duszność (41% vs 44%, odpowiednio benralizumab + SoC vs placebo + SoC), ograniczenie intensywnej aktywności fizycznej (14% vs 12%), kaszel (12% vs 13%), świsty (10% vs 11%).

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę zmian nasilenia objawów i zaburzeń raportowaną na końcu okresu obserwacji.

Tabela 31. Objawy i zaburzenia w skali PSIA raportowane na końcu okresu obserwacji; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*).

PSIA	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
		Duszność		
Pierwszy	174 (40,7%)	100 (43,7%)	0,93 (0,77; 1,12); p = 0,4668	-0,03 (-0,11; 0,05); p = 0,4710
Drugi	79 (18,5%)	35 (15,3%)	1,21 (0,84; 1,74); p = 0,3039	0,03 (-0,03; 0,09); p = 0,2884
Trzeci	60 (14,1%)	35 (15,3%)	0,92 (0,63; 1,35); p = 0,6685	-0,01 (-0,07; 0,04); p = 0,6722
Nie oceniany^	50 (11,7%)	29 (12,7%)	0,92 (0,60; 1,42); p = 0,7200	-0,01 (-0,06; 0,04); p = 0,7231
		Świsty		
Pierwszy	42 (9,8%)	25 (10,9%)	0,90 (0,56; 1,44); p = 0,6626	-0,01 (-0,06; 0,04); p = 0,6673
Drugi	86 (20,1%)	52 (22,7%)	0,89 (0,65; 1,20); p = 0,4402	-0,03 (-0,09; 0,04); p = 0,4477
Trzeci	71 (16,6%)	33 (14,4%)	1,15 (0,79; 1,69); p = 0,4610	0,02 (-0,04; 0,08); p = 0,4505
Nie oceniany^	63 (14,8%)	45 (19,7%)	0,75 (0,53; 1,06); p = 0,1057	-0,05 (-0,11; 0,01); p = 0,1185
		Kaszel		
Pierwszy	50 (11,7%)	29 (12,7%)	0,92 (0,60; 1,42); p = 0,7200	-0,01 (-0,06; 0,04); p = 0,7231
Drugi	69 (16,2%)	40 (17,5%)	0,93 (0,65; 1,32); p = 0,6673	-0,01 (-0,07; 0,05); p = 0,6708
Trzeci	72 (16,9%)	43 (18,8%)	0,90 (0,64; 1,26); p = 0,5374	-0,02 (-0,08; 0,04); p = 0,5435
Nie oceniany^	65 (15,2%)	41 (17,9%)	0,85 (0,60; 1,21); p = 0,3723	-0,03 (-0,09; 0,03); p = 0,3828
		Ucisk w klatce piersiowej		
Pierwszy	22 (5,2%)	6 (2,6%)	1,97 (0,81; 4,78); p = 0,1357	0,03 (0,00; 0,05); p = 0,0920
Drugi	35 (8,2%)	27 (11,8%)	0,70 (0,43; 1,12); p = 0,1341	-0,04 (-0,09; 0,01); p = 0,1523
Trzeci	48 (11,2%)	27 (11,8%)	0,95 (0,61; 1,49); p = 0,8330	-0,01 (-0,06; 0,05); p = 0,8341
Nie oceniany^	151 (35,4%)	69 (30,1%)	1,17 (0,93; 1,48); p = 0,1822	0,05 (-0,02; 0,13); p = 0,1701

PSIA	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Problemy ze snem spowodowane astmą				
Pierwszy	16 (3,7%)	12 (5,2%)	0,72 (0,34; 1,49); p = 0,3686	-0,01 (-0,05; 0,02); p = 0,3897
Drugi	29 (6,8%)	10 (4,4%)	1,56 (0,77; 3,13); p = 0,2166	0,02 (-0,01; 0,06); p = 0,1824
Trzeci	43 (10,1%)	22 (9,6%)	1,05 (0,64; 1,71); p = 0,8500	0,00 (-0,04; 0,05); p = 0,8489
Nie oceniany^	156 (36,5%)	74 (32,3%)	1,13 (0,90; 1,42); p = 0,2857	0,04 (-0,03; 0,12); p = 0,2756
Ograniczenie typowych codziennych czynności				
Pierwszy	32 (7,5%)	20 (8,7%)	0,86 (0,50; 1,47); p = 0,5751	-0,01 (-0,06; 0,03); p = 0,5833
Drugi	48 (11,2%)	21 (9,2%)	1,23 (0,75; 1,99); p = 0,4125	0,02 (-0,03; 0,07); p = 0,3968
Trzeci	38 (8,9%)	22 (9,6%)	0,93 (0,56; 1,53); p = 0,7642	-0,01 (-0,05; 0,04); p = 0,7667
Nie oceniany^	132 (30.9%)	73 (31,9%)	0,97 (0,77; 1,23); p = 0,7991	-0,01 (-0,08; 0,06); p = 0,8000
Ograniczenie intensywnej aktywności fizycznej				
Pierwszy	60 (14,1%)	28 (12,2%)	1,15 (0,76; 1,75); p = 0,5152	0,02 (-0,04; 0,07); p = 0,5057
Drugi	51 (11,9%)	19 (8,3%)	1,44 (0,87; 2,38); p = 0,1547	0,04 (-0,01; 0,08); p = 0,1295
Trzeci	43 (10,1%)	14 (6,1%)	1,65 (0,92; 2,95); p = 0,0924	0,04 (0,00; 0,08); p = 0,0659
Nie oceniany^	77 (18,0%)	40 (17,5%)	1,03 (0,73; 1,46); p = 0,8570	0,01 (-0,06; 0,07); p = 0,8563
Wrażliwość na czynniki środowiska				
Pierwszy	30 (7,0%)	9 (3,9%)	1,79 (0,86; 3,70); p = 0,1175	0,03 (0,00; 0,07); p = 0,0825
Drugi	17 (4,0%)	19 (8,3%)	0,48 (0,25; 0,90); p = 0,0233	-0,04 (-0,08; 0,00); p = 0,0356
Trzeci	25 (5,9%)	16 (7,0%)	0,84 (0,46; 1,54); p = 0,5679	-0,01 (-0,05; 0,03); p = 0,5774
Nie oceniany^	117 (27,4%)	65 (28,4%)	0,97 (0,75; 1,25); p = 0,7881	-0,01 (-0,08; 0,06); p = 0,7892

^ odsetek pacjentów nie uznających tego objawu/upośledzenia jako istotne ograniczenie.

W początkowej ocenie pacjentów odsetki objawów o największym nasileniu/wpływie były podobne w grupach benralizumabu + SoC i placebo + SoC. Pacjenci z grupy benralizumabu + SoC raportowali większą poprawę objawów lub zaburzeń ocenianych jako „najważniejsze z trzech najwyżej ocenionych" w

porównaniu do grupy placebo + SoC. Jednak dla żadnego z objawów/zaburzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

5.1.4.10 Kwestionariusz SNOT-22

Ocenę objawów zatokowo-nosowych na podstawie kwestionariusza SNOT-22 wykonano w ramach dodatkowej analizy w podgrupie chorych z polipami nosowymi (*nasal polyposis substudy*). Kwestionariusz SNOT-22 ocenia objawy, sen oraz funkcjonalne i emocjonalne konsekwencje przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok z u osób z polipami w nosie poprzez odpowiedzi na 22 pozycje przy użyciu sześciostopniowej skali od 0 (bez problemu) do 5 (problem tak zły, jak to tylko możliwe). Najmniejsza istotna zmiana, która może zostać wykryta przez pacjenta wynosi 8,9 (MCID = 8,9). Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę.

Wyniki kwestionariusza SNOT-22 podsumowano w poniższej tabeli – dotyczą 96 pacjentów z grupy benralizumabu + SoC i 57 pacjentów z grupy placebo + SoC ze zdiagnozowanymi polipami w nosie, którzy wyrazili zgodę na udział w tej analizie.

Tabela 32. Zmiany wyniku kwestionariusza SNOT-22, w kolejnych tygodniach leczenia; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC N = 96	PBO + SoC N = 57	MD (95% CI), p
	Średnia zmiana	Średnia zmiana	
Wartość wyjściowa	51,5	48,2	-
Średnia zmiana w 4 tygodniu	-15,65	-8,18	**-7,47 (95% CI:-13,16;-1,77); p = 0,0105**
Średnia zmiana w 12 tygodniu	-16,79	-8,87	**-7,93 (95% CI:-14,69;-1,17); p = 0,0219**
Średnia zmiana w 24 tygodniu	-19,02	-10,11	**-8,91 (95% CI:-16,42;-1,40)†; p = 0,0204**

† zmiana istotna klinicznie.

W obrębie wyróżnionej podgrupy, średnie wyjściowej wartości kwestionariusza SNOT-22 były podobne w obu grupach (51,5 vs 48,2, odpowiednio w grupie BEN Q8W + SoC i PBO + SoC). U chorych leczonych benralizumabem na końcu badania (24 tydzień, 11 wizyta) wykazano istotnie większą poprawę wyniku kwestionariusza SNOT-22 w porównaniu do placebo + SoC, MD = -8,91 (95% CI: -16,42; -1,40), p = 0,0204. Była to różnica istotna również klinicznie (przekroczony próg MCID = 8,9).

Istotnie większe redukcje wyniku kwestionariusza SNOT-22, w stosunku do wartości początkowych, w grupie BEN Q8W + SoC wobec PBO + SoC widoczne były już podczas pierwszej oceny (w 4 tygodniu,

MD = -7,47 [95% CI: -13,16; -1,77], p = 0,0105) i utrzymywały się aż do końca okresu obserwacji (24 tydzień).

5.1.4.11 Klinicznie istotna odpowiedź wg kwestionariusza SNOT-22

W badaniu *ANDHI* oceniono również częstość uzyskiwania klinicznie istotnej odpowiedzi wg kwestionariusza SNOT-22, czyli zmianę wyniku o -8,9 punktów. Dane pochodzące z doniesienia konferencyjnego *Kreindler 2020* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 33. Uzyskanie klinicznie istotnej odpowiedzi na leczenie wg wyniku kwestionariusza SNOT-22 [MCID= -8,9]; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (doniesienie konferencyjne *Kreindler 2020*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC N = 96	PBO + SoC N = 54	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Klinicznie istotna poprawa wyniku kwestionariusza SNOT-22 (MCID =-8,9)				
Klinicznie istotna poprawa wyniku kwestionariusza SNOT-22	67 (69,8%)^	24 (43,9%)^	**1,57 (1,13; 2,18); p = 0,0067**	**0,25 (0,09; 0,41); p = 0,0021; NNT = 4 (3; 11)**

^ w doniesieniu konferencyjnym *Canonica 2020* podano wartości 71,3% vs 45,5%, p = 0,0036, odpowiednio dla BEN Q8W + SoC i PBO + SoC, wskazujące również na istotne różnice między grupami na korzyść benralizumabu + SoC.

Klinicznie istotną poprawę wyniku kwestionariusza SNOT-22 na końcu obserwacji (zmiana wyniku o -8,9 punktów) uzyskało 69,8% chorych leczonych benralizumabem + SoC w porównaniu do 43,9% pacjentów z grupy placebo + SoC. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania takiej poprawy było istotnie statystycznie większe w grupie benralizumabu + SoC, RR = 1,57 (95% CI: 1,13; 2,18), p = 0,0067. Lecząc 4 pacjentów benralizumabem + SoC zamiast placebo + SoC należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku uzyskania klinicznie istotnej poprawy wg kwestionariusza SNOT-22, NNT = 4 (95% CI: 3; 11).

5.1.4.12 Kompleksowa odpowiedź (*comprehensive response*)

W doniesieniu konferencyjnym *Kreindler 2020* przedstawiono dane dotyczące częstości uzyskiwania kompleksowej odpowiedzi (*comprehensive response*), która definiowana była jako uzyskanie klinicznie istotnej poprawy w porównaniu do kontroli w wyniku kwestionariusza SNOT-22 o -8,9 i klinicznie istotne wyniki dla czterech dodatkowych kryteriów: częstość zaostrzeń astmy równa 0 (AER = 0), zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ ≤ -4 punkty, poprawa wartości FEV1 o ≥ 200 ml i zmiana kwestionariusza ACQ6 o ≤ -0,5.

Tabela 34. Uzyskanie kompleksowej odpowiedzi na leczenie; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (doniesienie konferencyjne *Kreindler 2020*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC N = 96	PBO + SoC N = 54	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Kompleksowa odpowiedź (*comprehensive response*)				
Kompleksowa odpowiedź, tydzień 24	41 (42,7%)	3 (5,3%)	**7,69 (2,50; 23,65); p = 0,0004**	**0,37 (0,26; 0,49); p = 0,0000; NNT = 3 (3; 4)**
Kompleksowa odpowiedź u pacjentów spełniających 3 dodatkowe kryteria	51 (53,1%)	7 (12,3%)	**4,10 (2,00; 8,39); p = 0,0001**	**0,40 (0,27; 0,54); p < 0,0001; NNT = 3 (2; 4)**
Kompleksowa odpowiedź u pacjentów spełniających 2 dodatkowe kryteria	58 (60,4%)	13 (24,6%)	**2,08 (1,24; 3,47); p = 0,0053**	**0,26 (0,11; 0,41); p = 0,0008; NNT = 4 (3; 10)**
Kompleksowa odpowiedź u pacjentów spełniających 1 dodatkowe kryterium	62 (64,6%)	16 (29,8%)	**2,18 (1,41; 3,37); p = 0,0005**	**0,35 (0,19; 0,50); p < 0,0001; NNT = 3 (2,6)**

Na końcu okresu obserwacji (24 tydzień) kompleksową odpowiedź uzyskało istotnie więcej chorych z grupy benralizumabu + SoC niż placebo + SoC (42,7% vs 5,3%). Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi wyniosło 7,69 (95% CI: 2,50; 23,65), p = 0,0004, był to wynik istotny statystycznie. Lecząc 3 pacjentów benralizumabem + SoC należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku uzyskania kompleksowej odpowiedzi, niż gdyby podawać placebo + SoC, NNT = 3 (95% CI: 3; 4).

Odsetek pacjentów uzyskujących kompleksową odpowiedź wzrastał dla pacjentów, którzy spełnili 3, 2 lub 1 dodatkowe kryterium (przedstawione w definicji tego punktu końcowego), odpowiednio 53,1% vs 12,3%, RR = 4,10 (95% CI: 2,00; 8,39), p = 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 2; 4) [benralizumab + SoC vs placebo + SoC w podgrupie chorych spełniających 3 dodatkowe kryteria], 60,4% vs 24,6%, RR = 2,08 (95% CI: 1,24; 3,47), p = 0,0053, NNT = 4 (95% CI: 3; 10) [podgrupa chorych spełniających 2 dodatkowe kryteria], 64,6% vs 29,8%, RR = 2,18 (95% CI: 1,41; 3,37), p = 0,0005, NNT = 3 (95% CI: 2,6) [podgrupa chorych spełniających 1 dodatkowe kryterium].

5.1.5 Bezpieczeństwo

W badaniu *ANDHI* analiza bezpieczeństwa wykonana była w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisanego leczenia (zmodyfikowana populacja ITT – mITT). Zdarzenia niepożądane (AEs) raportowano od rozpoczęcia udziału w badaniu do zakończenia leczenia (EOT) i przez cały okres obserwacji (12 wizyta, 26 tydzień). Średni czas ekspozycji na benralizumab + SoC wyniósł 109 dni, a w grupie placebo + SoC 111 dni.

5.1.5.1 Zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania benralizumabu + SoC vs placebo + SoC w trakcie badania *ANDHI* dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), w tym związanych z leczeniem, oraz AEs prowadzących do zakończenia leczenia oraz AEs prowadzących do zgonu. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).

Zdarzenia niepożądane	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI)*	RD (95% CI)
AEs ogółem	271 (63,5%)	143 (62,4%)	1,02 (0,90; 1,15); p = 0,7971	0,01 (-0,07; 0,09); p = 0,7965
SAEs (*serious*)	23 (5,4%)	25 (10,9%)	**0,49 (0,29; 0,85); p = 0,0108**	**-0,06 (-0,10;-0,01); p = 0,0177; NNT = 19 (10; 105)**
• ciężkie pogorszenie astmy	9 (2,1%)	9 (3,9%)	0,54 (0,22; 1,33); p = 0,1796	-0,02 (-0,05; 0,01); p = 0,2120
SAEs związane ze stosowanym leczeniem	4 (0,9%)	0	4,84 (0,26; 89,44); p = 0,2896	0,01 (0,00; 0,02); p = 0,1068
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	6 (1,4%)	2 (0,9%)	1,61 (0,33; 7,91); p = 0,5583	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5258
AEs prowadzące do zgonu	0	0	-	-

Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u ponad 60% chorych – 63,5% w grupie benralizumabu + SoC i 62,4% w placebo + SoC, nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia AEs.

Ciężkie AEs odnotowano u 5,4% chorych leczonych benralizumabem + SoC i 10,9% chorych z grupy placebo + SoC. Ryzyko względne wystąpienia SAEs było o 51% mniejsze w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC, RR = 0,49 (95% CI: 0,29; 0,85) i był to wynik istotny statystycznie (p = 0,0108). Lecząc 19 chorych benralizumabem + SoC zamiast placebo + SoC można uniknąć jednego więcej zdarzenia SAE, NNT = 19 (95% CI: 10; 105). Ciężkie pogorszenie astmy stwierdzono u 2,1% chorych z grupy benralizumabu + SoC i 3,9% pacjentów z grupy placebo + SoC – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia tego AE. SAEs związane ze stosowanym leczeniem wystąpiły tylko u chorych leczonych benralizumabem + SoC (0,9%), były to: zespół uwalniania cytokin, rozszerzenie źrenic, zapalenie płuc, pokrzywka. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia AEs

nie wykazało znamiennych różnic między grupami. Wszystkie SAEs w grupie placebo + SoC były uznane za niezwiązane ze stosowanym leczeniem.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia wystąpiły u podobnego odsetka chorych w grupie benralizumabu + SoC i placebo + SoC (1,4% vs 0,9%) – brak istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W trakcie badania *ANDHI* nie stwierdzono żadnych AEs prowadzących do zgonu pacjenta.

5.1.5.2 AEs wg klasyfikacji układów i narządów

W publikacji *Harrison 2020* przedstawiono dane o zdarzeniach niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów. Dane te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*).

Zdarzenia niepożądane	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI)*	RD (95% CI)
Zakażenia i zarażenia	150 (35%)	95 (41%)	0,85 (0,69; 1,03); p = 0,1043	-0,06 (-0,14; 0,01); p = 0,1114
Ciężkie zakażenia i zarażenia	3 (1%)	6 (3%)	0,27 (0,07; 1,06); p = 0,0609	-0,02 (-0,04; 0,00); p = 0,0898
Ciężkie zapalenie płuc	2 (0,5%)	2 (0,9%)	0,54 (0,08; 3,78); p = 0,5319	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,5618
Zakażenie robakami pasożytniczymi (*helminth infections*)	0	0	-	-

Zakażenia i zarażenia odnotowano u 35% chorych z grupy benralizumabu + SoC i 41% pacjentów z grupy placebo + SoC. Częstość zakażeń i zarażeń raportowanych jako ciężkie była niska, 1% i 3% odpowiednio w grupach benralizumabu + SoC i placebo + SoC. Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym z grupy zakażeń było zapalenie płuc, odnotowane u dwóch pacjentów w każdej z grup (0,5% vs 0,9%). Oszacowane ryzyko wystąpienia poszczególnych AEs nie wykazało istotnych statystycznie różnic między grupami benralizumabu + SoC i placebo + SoC. Nie odnotowano przypadków zakażenia robakami pasożytniczymi.

5.1.5.3 AEs raportowane u ≥5% pacjentów z grupy benralizumabu + SoC

Autorzy badania *ANDHI* w suplemencie do publikacji *Harrison 2020* podali dane dotyczące zdarzeń niepożądanych odnotowanych u ≥ 5% pacjentów w grupie benralizumabu + SoC – dane te zaprezentowano w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥ 5% pacjentów z grupy benralizumabu + SoC; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020* suplement).

Zdarzenia niepożądane	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI)*	RD (95% CI)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	30 (7,0%)	17 (7,4%)	0,95 (0,53; 1,68); p = 0,8505	0,00 (-0,05; 0,04); p = 0,8517
Ból głowy	37 (8,7%)	7 (3,1%)	**2,83 (1,28; 6,26); p = 0,0099**	**0,06 (0,02; 0,09); p = 0,0016; NNT = 18 (12; 47)**
Zapalenie zatok	28 (6,6%)	12 (5,2%)	1,25 (0,65; 2,41); p = 0,5035	0,01 (-0,02; 0,05); p = 0,4877
Zapalenie oskrzeli	22 (5,2%)	18 (7,9%)	0,66 (0,36; 1,20); p = 0,1690	-0,03 (-0,07; 0,01); p = 0,1919
Gorączka	26 (6,1%)	5 (2,2%)	**2,79 (1,09; 7,16); p = 0,0331**	**0,04 (0,01; 0,07); p = 0,0096; NNT = 26 (15; 106)**

Najczęstszym AE raportowanym w grupie benralizumabu + SoC był ból głowy odnotowany u 8,7% chorych (3,1% w grupie placebo + SoC). Oszacowane ryzyko względne wystąpienia bólu głowy było istotnie statystycznie wyższe w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC, RR = 2,83 (95% CI: 1,28; 6,26), p = 0,0099. Lecząc 18 pacjentów benralizumabem + SoC zamiast placebo + SoC należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku bólu głowy, NNH = 18 (95% CI: 12; 47). Również w przypadku gorączki wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC (6,1% vs 2,2%), RR = 2,79 (95% CI: 1,09; 7,16), p = 0,0331. Współczynnik NNH = 26 (95% CI: 15; 106) oznacza, że lecząc 26 pacjentów benralizumabem + SoC zamiast placebo + SoC należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku gorączki.

Pozostałymi AEs o częstości przekraczającej 5% w grupie benralizumabu + SoC były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,0% vs 7,4%, odpowiednio benralizumab + SoC vs placebo + SoC), zapalenie zatok (6,6% vs 5,2%) i zapalenie oskrzeli (5,2% vs 7,9%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia powyższych AEs pomiędzy grupami.

5.1.5.4 Zdarzenia nadwrażliwości w trakcie leczenia

Wyniki dotyczące zdarzeń nadwrażliwości odnotowanych w trakcie leczenia w badaniu *ANDHI* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 38. Zdarzenia nadwrażliwości w trakcie leczenia; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020* oraz suplement).

Zdarzenia niepożądane	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI)*	RD (95% CI)
Reakcje w miejscu iniekcji	4 (1%)	3 (1%)	0,72 (0,16; 3,17); p = 0,6587	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,6729
Reakcje anafilaktyczne	0	0	-	-
Nowotwór (rak skóry)	2 (0,5%)	1 (0,4%)	1,07 (0,10; 11,77); p = 0,9543	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9538
Reakcje nadwrażliwości	29 (6,8%)	14 (6,1%)	1,11 (0,60; 2,06); p = 0,7384	0,01 (-0,03; 0,05); p = 0,7342
Alergiczny nieżyt nosa	7 (1,6%)	2 (0,9%)	1,88 (0,39; 8,96); p = 0,4298	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,3782
Wysypka	4 (0,9%)	1 (0,4%)	2,15 (0,24; 19,08); p = 0,4937	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4332
Pokrzywka	4 (0,9%)	1 (0,4%)	2,15 (0,24; 19,08); p = 0,4937	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4332
Wyprysk	3 (0,7%)	1 (0,4%)	1,61 (0,17; 15,38); p = 0,6797	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,6546
Skurcz oskrzeli	2 (0,5%)	1 (0,4%)	1,07 (0,10; 11,77); p = 0,9543	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9538
Alergiczne zapalenie spojówek	2 (0,5%)	0	2,69 (0,13; 55,73); p = 0,5229	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3287
Nadwrażliwość	2 (0,5%)	1 (0,4%)	1,07 (0,10; 11,77); p = 0,9543	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9538
Obrzęk naczynioruchowy	1 (0,2%)	1 (0,4%)	0,54 (0,03; 8,53); p = 0,6590	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,6822
Kontaktowe zapalenie skóry	1 (0,2%)	0	1,61 (0,07; 39,42); p = 0,7697	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5766
Zapalenie naczyń z dodatnim wynikiem obecności przeciwciał przeciwko neutrofilom	1 (0,2%)	0	1,61 (0,07; 39,42); p = 0,7697	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5766
Wysypka w miejscu aplikacji	0	1 (0,4%)	0,18 (0,01; 4,38); p = 0,2917	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,4321
Alergiczne zapalenie skóry	0	1 (0,4%)	0,18 (0,01; 4,38); p = 0,2917	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,4321
Atopowe zapalenie skóry	1 (0,2%)	0	1,61 (0,07; 39,42); p = 0,7697	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5766

Zdarzenia niepożądane	BEN Q8W + SoC N = 427	PBO + SoC N = 229	RR (95% CI)*	RD (95% CI)
Wysypka polekowa (*drug eruption*)	1 (0,2%)	0	1,61 (0,07; 39,42); p = 0,7697	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5766
Ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń	1 (0,2%)	0	1,61 (0,07; 39,42); p = 0,7697	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5766
Natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu	0	1 (0,4%)	0,18 (0,01; 4,38); p = 0,2917	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,4321
Reakcja związana z iniekcją	1 (0,2%)	0	1,61 (0,07; 39,42); p = 0,7697	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5766
Skurcz krtani	0	1 (0,4%)	0,18 (0,01; 4,38); p = 0,2917	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,4321
Obrzęk warg	1 (0,2%)	0	1,61 (0,07; 39,42); p = 0,7697	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5766
Wysypka rumieniowa	0	1 (0,4%)	0,18 (0,01; 4,38); p = 0,2917	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,4321
Wysypka plamkowa	0	1 (0,4%)	0,18 (0,01; 4,38); p = 0,2917	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,4321
Wysypka plamisto-grudkowa	0	1 (0,4%)	0,18 (0,01; 4,38); p = 0,2917	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,4321
Wysypka ze świądem	0	1 (0,4%)	0,18 (0,01; 4,38); p = 0,2917	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,4321

Reakcje w miejscu iniekcji wystąpiły u 1% chorych w grupie benralizumabu + SoC i w grupie placebo + SoC, wszystkie miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, były przemijające i nie były ciężkie (*non-serious*). Nie odnotowano reakcji anafilaktycznych w żadnej z grup. U dwóch pacjentów z grupy benralizumabu + SoC i jednego z grupy placebo + SoC (0,5% vs 0,4%) zdiagnozowano wystąpienie nowotworu (rak skóry) – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Ogółem reakcje nadwrażliwości wystąpiły u około 6% pacjentów w obydwu grupach, nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy grupami w częstości ich wystąpienia. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością przeważnie występowały z częstością nieprzekraczającą 1% w grupie. Tylko alergiczny nieżyt nosa odnotowano z częstością przekraczającą 1%, wystąpił u 1,6% chorych z grupy benralizumabu + SoC (najczęstsze AE z grupy reakcji nadwrażliwości) vs 0,9% chorych w grupie placebo + SoC. Wysypka i pokrzywka wystąpiły u 0,9% chorych w grupie benralizumabu + SoC, (n = 4), wyprysk u 0,7% chorych (n = 3), skurcz oskrzeli, alergiczne zapalenie spojówek i nadwrażliwość u 0,5% pacjentów (n = 2), a pozostałe AEs odnotowano u pojedynczych pacjentów. W grupie placebo + SoC poszczególne AEs związane z nadwrażliwością raportowano u pojedynczych pacjentów. Dla żadnego ze

zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku ich wystąpienia.

5.2 Rzeczywista praktyka kliniczna – badanie Padilla-Galo 2020

5.2.1 Opis metodyki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie przekrojowe (*cross-sectional*), w którym włączono chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, którzy otrzymywali benralizumab przez co najmniej 6 miesięcy: *Padilla-Galo 2020*. Populacja badania odpowiada łącznej populacji nowego programu lekowego (obecnie objętej refundacją i nowej w ramach rozszerzenia programu).

Badanie było prowadzone wśród 42 pacjentów, którzy byli leczeni benralizumabem w oddziałach astmatycznych *Hospital Costa del Sol* lub *Hospital Virgen de la Victoria* w okresie od stycznia 2019 r. do listopada 2019 r. Chorych obserwowano w okresie 6 miesięcy – zaplanowano 2 wizyty: po 3 i 6 miesiącach leczenia.

Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych. Analizowana próba była badaniem bardzo dobrej jakości – uzyskała maksymalną oceną według punktacji skali NICE. Szczegółowe informacje o metodyce próby przedstawia poniższa tabela.

Tabela 39. Charakterystyka metodyki badania rzeczywistej praktyki klinicznej *Padilla-Galo 2020*.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja NICE	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Padilla-Galo 2020	IVA/ 8/8	Prospektywne badanie opisowe typu pretest/post-test	6 mies.	42	skuteczności i bezpieczeństwa	2 (Hiszpania)	Brak

Zarówno ocenę skuteczności, jak i bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania w sposób konsekutywny.

5.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania wraz z oceną wiarygodności zewnętrznej

Do analizowanej próby włączano chorych w wieku ≥ 18 lat z ciężką, oporną na leczenie astmą – 5 stopień według wytycznych GINA. U pacjentów tych musiały wystąpić ≥ 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku wymagające zastosowania OCS, pomimo otrzymywania leczenia dopasowanego do stopnia nasilenia choroby lub przewlekłego stosowania kortykosteroidów. Diagnoza astmy opierała się na wynikach badań – odwracalność FEV1 ≥ 12%, dodatnie wyniki dla metacholiny oraz zmienność FEV1 ≥ 20%. Ponadto wymagano co najmniej półrocznego leczenia benralizumabem na oddziale astmatycznym *Hospital Costa del Sol* lub *Hospital Virgen de la Victoria* (w okresie od stycznia 2019 r. do listopada 2019 r.). Kryterium włączenia stanowiła również liczba eozynofili w krwi obwodowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy ≥300 komórek/µl lub ≥150 komórek/µl u pacjentów, którzy stosują przewlekle kortykosteroidy – jest to bardzo zbliżone do łącznej populacji nowego programu lekowego, na który składałby się obowiązujący program lekowy i jego proponowane rozszerzenie.

W próbie, na podstawie oceny badacza, mogli zostać włączeni chorzy którzy wcześniej byli leczenia lekiem biologicznym, ale nie mieli odpowiedzi na taką terapię (zastosowano następujące kryteria braku odpowiedzi: kontynuacja leczenia podtrzymującego OCS pomimo otrzymywania terapii biologicznej w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub < 50% redukcja zaostrzeń po ≥ 12 miesiącach leczenia biologicznego).

Z uwagi na charakter opisywanego badania – rzeczywista praktyka kliniczna – kryteria selekcji włączanej populacji nie były bardzo szczegółowe. W próbie nie zdefiniowano kryteriów włączenia. Informacje z badania zebrano w poniższej tabeli – dodatkowo przedstawiono w niej ich zestawienie z wymogami proponowanego programu lekowego, a zgodność między nimi opisano poniżej.

Tabela 40. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Padilla-Galo 2020*.

Kryteria	*Padilla-Galo 2020*	Proponowany program lekowy
Włączenia	• Wiek ≥ 18 lat • Ciężka, oporna na leczenie astma eozynofilowa – diagnoza na podstawie obiektywnych badań (odwracalność FEV1 ≥ 12%, dodatnie wyniki dla metacholiny oraz zmienność FEV1 ≥ 20%) • 5 stopień według wytycznych GINA • ≥ 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku wymagające zastosowania OCS, pomimo	• Pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥150 do <350 komórek/µl^ na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie, o przy jednoczesnym stosowaniu sterydów systemowych w dawce ≥5 mg (lub równoważnej) prednizonu dziennie,
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]	

Kryteria	*Padilla-Galo 2020*	Proponowany program lekowy
	otrzymywania leczenia dopasowanego do stopnia nasilenia choroby lub przewlekłego stosowania kortykosteroidów • Leczenie benralizumabem przez ≥ 6 miesięcy (na oddziale astmatycznym *Hospital Costa del Sol* lub *Hospital Virgen de la Victoria*) w okresie od stycznia 2019 r. do listopada 2019 r. • Liczba eozynofili w krwi obwodowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy ≥300 komórek/µl lub ≥150 komórek/µl u pacjentów, którzy stosują przewlekle kortykosteroidy (zdefiniowani jako chorzy, którzy codziennie stosują OCS przez ≥ 6 miesięcy) • Na podstawie oceny badacza włączano także pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni lekiem biologicznym, ale nie mieli odpowiedzi na taką terapię (zastosowano następujące kryteria braku odpowiedzi: kontynuacja leczenia podtrzymującego OCS pomimo otrzymywania terapii biologicznej w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub < 50% redukcja zaostrzeń po ≥ 12 miesiącach leczenia biologicznego)	podtrzymująco przez minimum 6 miesięcy w tym samym okresie lub o stosowaniu systemowych sterydów w ciągu ostatnich 3 miesięcy w dawce ≥5 mg (lub równoważnej) prednizonu dziennie bezpośrednio przed włączeniem do programu • Konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego) • Dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekle, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym • Natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1 <80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej • Objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ>1,5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ<5,0 punktów), mimo stosowanego leczenia • Wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii • Niepalenie tytoniu • Wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału • Wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc
Wykluczenia	• Nie zdefiniowano	• Nadwrażliwość na benralizumab lub substancje pomocnicze^^ • Ciążą, karmienie piersią • Jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi • Przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu, mepolizumabu) – do 3 miesięcy od zakończenia terapii

^ w aktualnie obowiązującym programie lekowym kryterium eozynofilii wynosi ≥350 komórek/µl;

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

^^ w celu zapewnienia kontynuacji terapii, do programu włączani są również pacjenci powyżej 18 roku życia, którzy uprzednio byli skutecznie leczeni benralizumabem w ramach innego sposobu finansowania, we wskazaniu ciężkiej astmy, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria włączenia do programu.

Zarówno w analizowanym badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej, jak i proponowanym programie lekowym kryterium włączenia stanowił wiek ≥ 18 lat i występowanie u pacjentów ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej. W programie wymagane jest, by liczba eozynofili we krwi wynosiła ≥150 do <350 komórek/µl (na wizycie kontrolnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację), a pacjenci musieli stosować jednocześnie sterydy systemowe w określonej dawce przez minimum 6 miesięcy lub tuż przed włączeniem do programu. Z kolei do badania *Padilla-Galo 2020* włączano chorych z liczbą eozynofili w krwi obwodowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy ≥300 komórek/µl lub ≥150 komórek/µl u pacjentów, którzy stosują przewlekle kortykosteroidy (zdefiniowani jako chorzy, którzy codziennie stosują OCS przez ≥ 6 miesięcy). Analizowana próba zawiera więc szerszą populację pacjentów niż docelowa w raporcie, ale odzwierciedla ona w dużym stopniu łączną populację nowego programu lekowego, na który składałby się obowiązujący program lekowy i jego proponowane rozszerzenie. Zarówno w próbie, jak i w programie wymogiem włączenia były ≥ 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku wymagające zastosowania OCS (lub zwiększenia ich dawki w programie), pomimo przewlekłego stosowania kortykosteroidów (lub otrzymywania leczenia dopasowanego do stopnia nasilenia choroby w badaniu). W programie ściśle sprecyzowano, że chorzy muszą stosować wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów (zgodnie z aktualnymi wytycznymi *The Global Initiative for Asthma*) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę, co jest porównywalne z kryterium spełnienia 5 stopnia według wytycznych GINA, które zastosowano w ocenianej próbie.

W badaniu nie zdefiniowano kryteriów dotyczących FEV1, jak i kontroli astmy według kwestionariusza ACQ (zaznaczyć jednak trzeba, że w próbie średnia wyjściowa punktacja testu kontroli astmy wynosiła 13,9, co oznaczało słabą kontrolę i nawiązywało do objawów niekontrolowanej astmy wg kwestionariusza ACQ, które były wymagane w programie) i pozostałych kryteriów, które zdefiniowano w proponowanym programie lekowym – brak kontroli w skali ACQ definiowany jest jako punktacja > 1,5, natomiast w skali ACT jako punktacja < 20). W badaniu nie określono też kryteriów wykluczenia, które w programie podano jako przeciwwskazania. Jedno z nich obejmowało przyjmowanie innych leków biologicznych, w tym omalizumabu i benralizumabu) i określono, że obowiązuje ono do 3 miesięcy od zakończenia terapii. Z kolei w próbie *Padilla-Galo 2020* w opisie kryteriów włączenia wskazano w tym zakresie, że do badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy wcześniej byli leczeni lekiem biologicznym, o ile nie mieli odpowiedzi na taką terapię – leczenie to otrzymało przed włączeniem do analizowanego badania nieco ponad 50% chorych.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

5.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Padilla-Galo 2020* uwzględniono łącznie 42 chorych, z czego 78,6% stanowiły kobiety. Średni wiek pacjentów wynosił 53,6 lat, natomiast średni wiek w momencie diagnozy 28,6 lat. Duszność w stopniu 0-2 występowała u 47,6% chorych, natomiast w stopniu 3-4 u 52,4% pacjentów. Atopię stwierdzono u jednej trzeciej pacjentów, natomiast astmę aspirynową u 14,3% chorych. Średnia liczba wizyt na SOR w przeciągu ostatniego roku wynosiła 4,1.

W ramach wcześniejszej terapii przewlekle kortykosteroidy stosowało 40,5% chorych. Średnia liczba cykli doustnych kortykosteroidów w ciągu poprzedzającego roku wynosiła 5,9, a średnia dawka doustnego prednizonu 19,6 mg/dzień i średnia dawka wziewnego budezonidu 956 µg/dzień. Średnia wartość testu kontroli astmy (ACT) wynosiła 13,9 pkt., co oznaczało złą kontrolę objawów astmy.

Wcześniejsze leczenie biologiczne otrzymała ponad połowa pacjentów (52,4%), w tym omalizumab 35,7% chorych, mepolizumab 11,9% pacjentów, a obie terapie 4,8% chorych. Średnia długość wcześniejszego leczenia biologicznego wyniosła około 21 miesięcy.

U włączonych pacjentów średnie wartości FEV1 po podaniu ostatniego wymienionego leku wyniosły 1429,4 ml i 64,4%. Średnie stężenie FeNO w powietrzu wydychanym kształtowało się natomiast na poziomie około 61,5 ppb. Z kolei średnia liczba eozynofili we krwi wynosiła około 757 komórek/µl. Średnie IgE osiągnęło wartość 228,6 IU/ml.

Szczegółową charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Padilla-Galo 2020*.

Parametr	*Padilla-Galo 2020* (N = 42)
Średni wiek (SD) [lata]	53,6 (11)
Liczba kobiet (%)	33 (78,6%)
Średnie BMI (SD) [kg/m^2]	28,6 (6)
Średni wiek w momencie diagnozy (SD) [lata]	28,9 (12,6)
Duszność w stopniu 0-2 (%)	20 (47,6%)
Duszność w stopniu 3-4 (%)	*22 (52,4%)*
Atopia (%)	*14 (33%)*

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Parametr	*Padilla-Galo 2020* (N = 42)
Liczba chorych stosujących przewlekle kortykosteroidy (*cortico-steroid-dependent*) (%)	*17 (40,5%)*
Polipy nosowe (%)	*12 (28,6%)*
Astma aspirynowa (%)	*6 (14,3%)*
Średnia wartość testu kontroli astmy (ACT) (SD) [pkt.]	*13,9 (4,1)*
Średnia liczba wizyt na SOR w ciągu poprzedniego roku (SD)	*4,1 (2,6)*
Średnia liczba cykli doustnych kortykosteroidów w ciągu poprzedniego roku (SD)	*5,9 (3,3)*
Średnia dawka doustnego prednizonu (lub jego równoważnika) (SD) [mg/dzień]	*19,6 (9)*
Średnia dawka wziewnego budezonidu (lub jego równoważnika) (SD) [µg/dzień]	*956 (475)*
Średnia wartość FEV1 po podaniu budezonidu (SD) [ml]	*1429,4 (475)*
Średnia wartość FEV1 po podaniu budezonidu (SD) [%]	*64,4 (9,3)*
Średnie stężenie tlenku azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) (SD) [ppb]	*61,5 (23,9)*
Średnia liczba eozynofili we krwi (SD) [komórki/µl]	*757,2 (278)*
Średnie IgE (SD) [IU/ml]	*228,6 (403)*
Wcześniejsze stosowanie leczenia biologicznego (%)	*22 (52,4%)*
Omalizumab	*15 (35,7%)*
Mepolizumab	*5 (11,9%)*
Omalizumab + mepolizumab	*2 (4,8%)*
Średnia długość wcześniejszego leczenia biologicznego (SD) [mies.]	*21,14 (23,8)*
Średnia długość wcześniejszego leczenia omalizumabem (SD) [mies.]	*26,2 (27,5)*
Średnia długość wcześniejszego leczenia mepolizumabem (SD) [mies.]	*9,8 (3,5)*

Dodatkowo w publikacji do badania *Padilla-Galo 2020* przedstawiono także wyjściowe charakterystyki pacjentów z podgrup, w których zaprezentowano wyniki analizy skuteczności: chorych z lub bez wcześniejszego leczenia biologicznego oraz pacjentów z atopią lub bez niej. Ogółem charakterystyki podgrup były dobrze dopasowane, z tym, że w podgrupie chorych stosujących wcześniej leczenie biologiczne w porównaniu do pacjentów bez takiej wcześniejszej terapii istotnie więcej chorych miało atopię (odpowiednio 54,5% vs 10%, p = 0,01) i astmę aspirynową (27,3% vs 0%, p = 0,022) oraz znamiennie większe stężenie IgE (216 vs 43,5 IU/ml, p < 0,001). Znamiennie większe stężenie IgE odnotowano także w grupie

chorych z atopią w porównaniu do pacjentów bez niej (215 vs 53 IU/ml, p < 0,001). Informacje pozyskane z badania przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 42. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Padilla-Galo 2020* – podgrupy wyróżnione pod względem wcześniejszego stosowania leków biologicznych i obecności atopii.

Parametr	Chorzy stosujący wcześniej leczenie biologiczne (N = 22)	Chorzy bez wcześniejszego leczenie biologicznego (N = 20)	p	Chorzy z atopią (N = 14)	Chorzy bez atopii (N = 28)	p
Mediana wieku (IQR) [lata]	52 (14,75)	58 (20,75)	0,089	49,5 (15)	56 (20)	0,153
Liczba kobiet (%)	17 (77,3%)	16 (80%)	1	10 (71%)	23 (82%)	0,451
Mediana BMI (IQR) [kg/m^2]	27,5 (8,5)	28 (6,75)	0,980	25 (10)	28,5 (7,5)	0,131
Mediana wieku w momencie diagnozy (IQR) [lata]	22,5 (14)	30 (24)	0,079	24,5 (16)	26,5 (23)	0,913
Atopia (%)	12 (54,5%)	2 (10%)	**0,01**		-	
Liczba chorych stosujących przewlekle kortykosteroidy (*corticosteroid-dependent*) (%)	10 (46%)	7 (35%)	0,708	4 (28%)	13 (46%)	0,331
Polipy nosowe (%)	9 (41%)	3 (15%)	0,130	7 (50%)	5 (18%)	0,067
Astma aspirynowa (%)	6 (27%)	0 (0%)	**0,022**	3 (21%)	3 (11%)	0,383
Mediana wartości testu kontroli astmy (ACT) (IQR) [pkt.]	13,5 (6)	14 (6)	0,430	15 (6)	13 (6)	0,730
Mediana liczby wizyt na SOR w ciągu poprzedniego roku (IQR)	3 (6)	5 (2)	0,325	3 (3)	5 (3)	0,062
Mediana liczby cykli doustnych kortykosteroidów w ciągu poprzedniego roku (IQR)	5 (7)	7 (2)	0,155	4,5 (4)	7 (3)	0,062
Mediana dawka doustnego prednizonu (lub jego równoważnika) (IQR) [mg/dzień]	17,5 (20)	20 (15)	0,579	15 (23)	20 (15)	0,412

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Parametr	Chorzy stosujący wcześniej leczenie biologiczne (N = 22)	Chorzy bez wcześniejszego leczenie biologicznego (N = 20)	p	Chorzy z atopią (N = 14)	Chorzy bez atopii (N = 28)	p
Mediana wartości FEV1 po podaniu budezonidu (IQR) [ml]	1445 (913)	1420 (835)	0,980	1425 (545)	1520 (910)	0,947
Mediana wartości FEV1 po podaniu budezonidu (IQR) [%]	66,5 (16)	65 (13)	0,404	69,5 (12)	65 (13)	0,117
Mediana stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) (IQR) [ppb]	60 (60)	66 (32)	0,351	44,5 (45)	68,5 (32,5)	0,098
Mediana liczby eozynofili we krwi (IQR) [komórki/µl]	660 (205)	755 (315)	0,177	695 (235)	713 (297)	0,743
Mediana IgE (IQR) [IU/ml]	216 (288)	43,5 (40)	**< 0,001**	215 (175)	53 (106)	**< 0,001**

5.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W analizowanym badaniu interwencję stanowił benralizumab. W próbie nie podano szczegółowych informacji o stosowanej dawce, ale z uwagi na to, że było to badanie rzeczywistej praktyki klinicznej przyjęto, że schemat dawkowania był zgodny z charakterystyką opisywanego produktu leczniczego.

5.2.4 Skuteczność kliniczna

Szczegółowe informacje na temat oceny skuteczność stosowania benralizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w badaniu *Padilla-Galo 2020* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Ocena skuteczności benralizumabu w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Padilla-Galo 2020*.

Badanie	Punkt końcowy	Średnia wartość wyjściowa (95% CI)	Średnia wartość po 3 mies. leczenia (95% CI)	Średnia wartość po 6 mies. leczenia (95% CI)	Ocena istotności (3 mies. leczenia vs wartość wyjściowa)	Ocena istotności (6 mies. leczenia vs wartość wyjściowa)	Ocena istotności (6 mies. leczenia vs 3. mies. leczenia)
Padilla-Galo 2020 (N = 42)	ACT (SD) [pkt.]	13,9 (4,1)	20,1 (3,7)	21 (2,7)	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,037
	Liczba pacjentów z kontrolą astmy (%)	2 (4,8%)	24 (57,1%)	34 (81%)	bd.	p < 0,001	bd.
	Mediana liczby wizyt na SOR na kwartał (IQR)	1 (0,7)	0 (0,75)	0 (0)	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,012
	Liczba chorych stosujących przewlekle kortykosteroidy	16 (40%)	15 (35,7%)	8 (19%)	bd.	p = 0,008	bd.
	Średnia dawka wziewnego budezonidu (lub jego równoważnika) (SD) [µg/dzień]	956 (475)	802 (415)	714 (356)	p = 0,002	p = 0,001	p = 0,020
	Średnia dawka doustnego prednizonu (SD) [mg/dzień]	19,6 (9)	7,5 (8,6)	5 (7,9)	p = 0,001	p = 0,007	p = 0,020
	Mediana liczby cykli OCS na kwartał (IQR)	1,5 (1,25)	0 (1)	0 (0)	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,003
	Średnia FEV1 (SD) [ml]	1429,4 (475)	1680 (481)	1721 (610)	bd.	p < 0,001	bd.
	Średnia FEV1 (SD) [%]	64,3^ (9,3)	73,1 (9,1)	76 (12)	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,002
	Średnie FeNO (SD) [ppb]	61,5 (23,9)	30,6 (14,6)	27,8 (14,9)	p < 0,001	p < 0,001	bd.
	Średnia liczba eozynofili (SD) [komórki/µl]	757,2 (278)	18,9 (18)	15,2 (13,6)	bd.	p < 0,001	bd.

^ w treści publikacji podano, że wartość ta wyniosła 64,4 – autorzy raportu przedstawili daną ze zbiorczej tabeli odnośnie skuteczności, którą zamieszczono w publikacji.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Test kontroli astmy wykazał u analizowanych pacjentów istotną poprawę objawów po 6 miesiącach terapii zarówno względem wartości wyjściowej, jak i dla 3-miesięcznego leczenia – odpowiednio średnia punktacja ACT wyniosła 21 (SD: 2,7), 13,9 (SD: 4,1) i 20,1 (SD: 3,7) pkt. Średnia zmiana odnotowano tak po 3, jak i po 6 miesiącach leczenia benralizumabem była istotna klinicznie, wynosząc odpowiednio 6,2 i 7,1 pkt. (przy wartości MCID ≥ 3 pkt.). Na początku badania tylko u około 5% chorych stwierdzono wystarczającą kontrolę astmy, podczas, gdy po 6-miesięcznej terapii benralizumabem odsetek ten wyniósł 81% – zmiana ta była znamienna statystycznie. Wdrożenie leczenia benralizumabem skutkowało też istotną redukcją liczby wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym z mediany 1 na 0 zarówno po 3, jak i 6 miesiącu terapii, co oznacza, że wyjściowo co najmniej połowa pacjentów wymagała co najmniej 1 wizyty na oddziale ratunkowym, a po zastosowaniu analizowanej terapii u więcej niż połowy pacjentów taka wizyta nie była konieczna.

Biorąc pod uwagę zużycie OCS, średnia dzienna dawka doustnego prednizonu po 3 miesiącach leczenia zmniejszyła się znamiennie z 19,6 (SD: 9) na 7,5 (SD: 8,6) mg – wartość ta uległa dalszej istotnej redukcji po kolejnych 3 miesiącach i wyniosła 5 (SD: 7,6) mg. Mediana liczby cykli OCS także zmniejszyła się istotnie zarówno po 3, jak i 6 miesiącach leczenia względem wartości początkowej i wyniosła odpowiednio 0, 0 i 1,5. Wartości uzyskane w 6 miesiącu terapii były również istotne statystycznie względem 3-miesięcznego okresu leczenia. Odsetek chorych, którzy musieli stosować przewlekle kortykosteroidy po 6 miesiącach terapii zmniejszył się dwukrotnie, z 40% na 19% – zmiana ta była znamienna statystycznie. Także średnia dzienna dawka wziewnych kortykosteroidów (budezonidu lub jego równoważnika) uległa istotnej redukcji po 3 miesiącach leczenia (z 956 do 802 µg), która powiększyła się znamiennie po kolejnych 3 miesiącach terapii (do 714 µg).

Po wdrożeniu terapii benralizumabem poprawie uległa funkcja płuc. Średnia wartość FEV1 mierzona w procentach zwiększyła się istotnie z 64,3 do 73,1 po 3 miesiącach leczenia. Dalszy znamienny wzrost odnotowano także po 6 miesiącach terapii (do 76,1%), zarówno względem wartości początkowej, jak i tej z 3-miesięcznego okresu terapii.

Ponadto badacze wskazali, że stężenie FeNO uległo znamiennej redukcji po 3 miesiącach terapii i została ona podtrzyma przez następne 3 miesiące leczenia benralizumabem. Podobnie było w przypadku oceny średniej liczby eozynofili.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

5.2.4.1 Analizy w podgrupach

Dodatkowo w badaniu *Padilla-Galo 2020* przedstawiono porównanie skuteczności w wybranych podgrupach: chorych z lub bez wcześniejszego leczenia biologicznego oraz pacjentów z atopią lub bez niej. Dane zostały zaprezentowane albo jako wyniki po 6 miesiącach terapii lub, gdzie zaznaczono, jako różnice między 6 miesiącem leczenia, a wartością wyjściową. Nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach uzyskiwanych w poszczególnych podgrupach wyróżnionych pod względem wcześniejszego stosowania leków biologicznych i obecności atopii. Dane zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 44. Ocena skuteczności benralizumabu w wybranych podgrupach w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Padilla-Galo 2020*.

Podgrupa/Punkt końcowy	Subiektywna poprawa^ (%)	Chorzy stosujący przewlekle kortykosteroidy po 6 mies. leczenia	Mediana ACT^ (IQR) [pkt.]	Mediana liczby wizyt na SOR w 6 miesiącu (IQR)	Mediana FEV1 po zastosowaniu budezonidu^ (IQR) [ml]	Mediana FEV1 po zastosowaniu budezonidu^ (IQR) [%]	Mediana stężenia FeNO^ (IQR) [ppb]	Mediana liczby eozynofili^ (IQR) [komórki/µl]
Wcześniej leczenie biologiczne								
Tak (N = 22)	18 (81,8%)	4 (18,2%)	5,5 (4)	2 (10)	238 (375)	7,5 (15)	34 (45)	692 (221)
Nie (N = 20)	20 (100%)	4 (20%)	8 (5)	1 (5)	330 (350)	11 (8)	40 (28)	755 (312)
p#	RB = 0,82 (95% CI: 0,67; 1,02), p = 0,0739*; 0,487	RR = 0,91 (95% CI: 0,26; 3,16), p = 0,8809*; 0,125	0,196	1	0,279	0,424	0,316	0,274
Atopia								
Tak (N = 14)	13 (93)	2 (14,3)	5 (4)	1 (8)	379 (343)	14 (15)	25 (30)	725 (374)
Nie (N = 28)	25 (96%)	6 (21,4%)	8 (3)	2 (8)	307 (295)	11 (7)	38 (29)	751 (234)
p#	RB = 1,04 (95% CI: 0,86; 1,26), p = 0,6917*; 1	RR = 0,67 (95% CI: 0,15; 2,89), p = 0,5878*; 0,225	0,061	1	0,465	0,541	0,158	0,650

^ różnica między wartością wyjściową, a rezultatem po 6 miesiącach leczenia;
# wartości p podane w publikacji do badania *Padilla-Galo 2020*;
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.2.5 Bezpieczeństwo

W badaniu *Padilla-Galo 2020* podano, że zdarzenia niepożądane odnotowano u 9 (21,4%) pacjentów. Wśród nich najczęstszymi były: ból stawów, ból głowy i zaburzenia regulacji temperatury (*dysthermia*). Obserwowane AEs były łagodne i nie doprowadziły do zakończenia leczenia benralizumabem.

6 Benralizumab + SoC vs PBO + SoC w populacji docelowej – nieopublikowane dane dla podgrup badań RCT (*CALIMA, SIROCCO, ZONDA, ANDHI*)

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

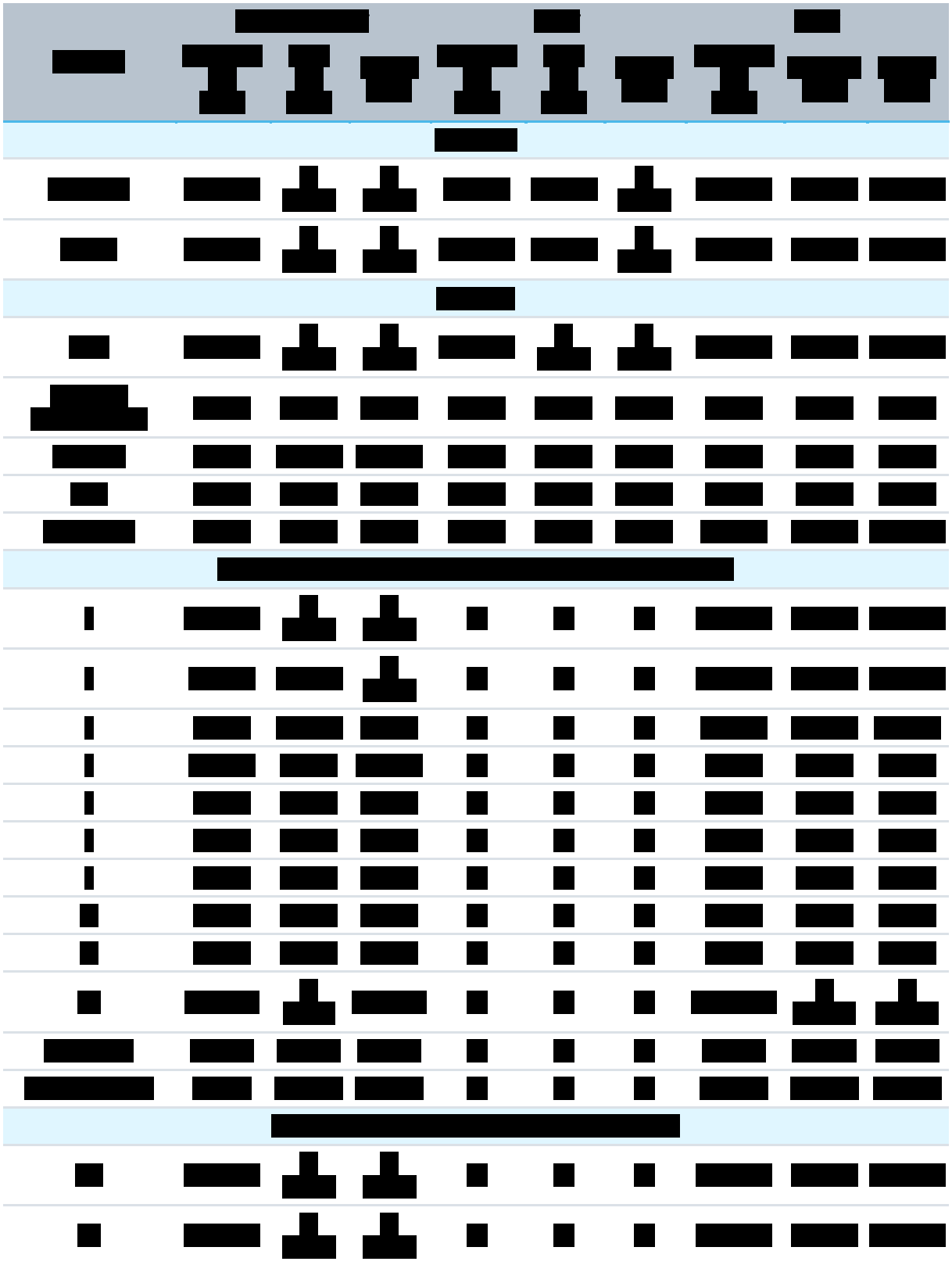
[redacted]

6.1.1 Charakterystyka ocenianych podgrup

[redacted]

Tabela 45. [redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]



Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

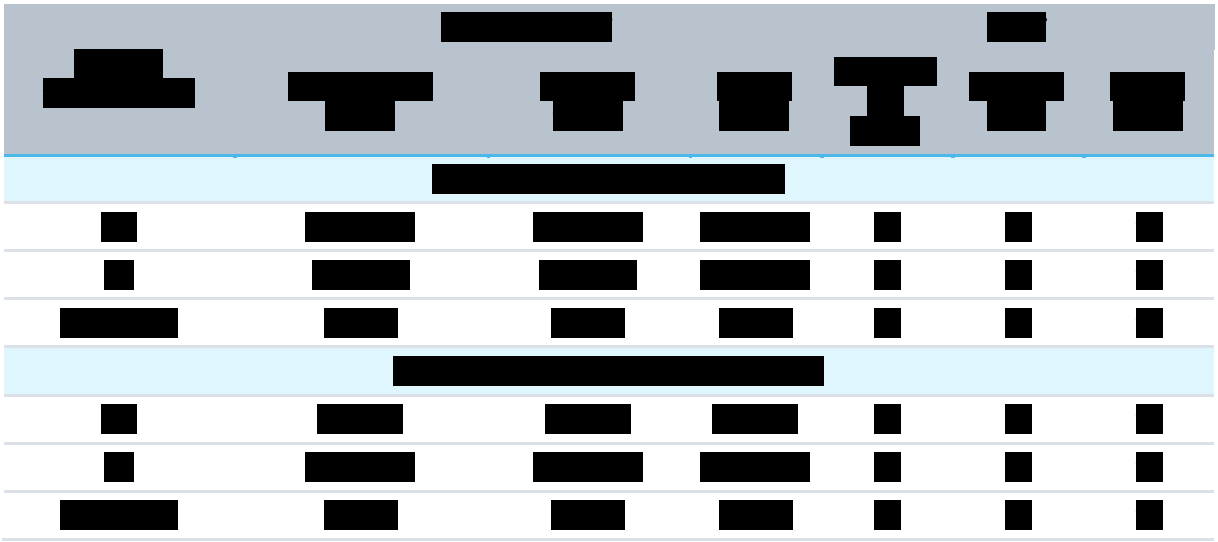
Tabela 46. [redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]



[redacted]

6.1.2 Skuteczność kliniczna

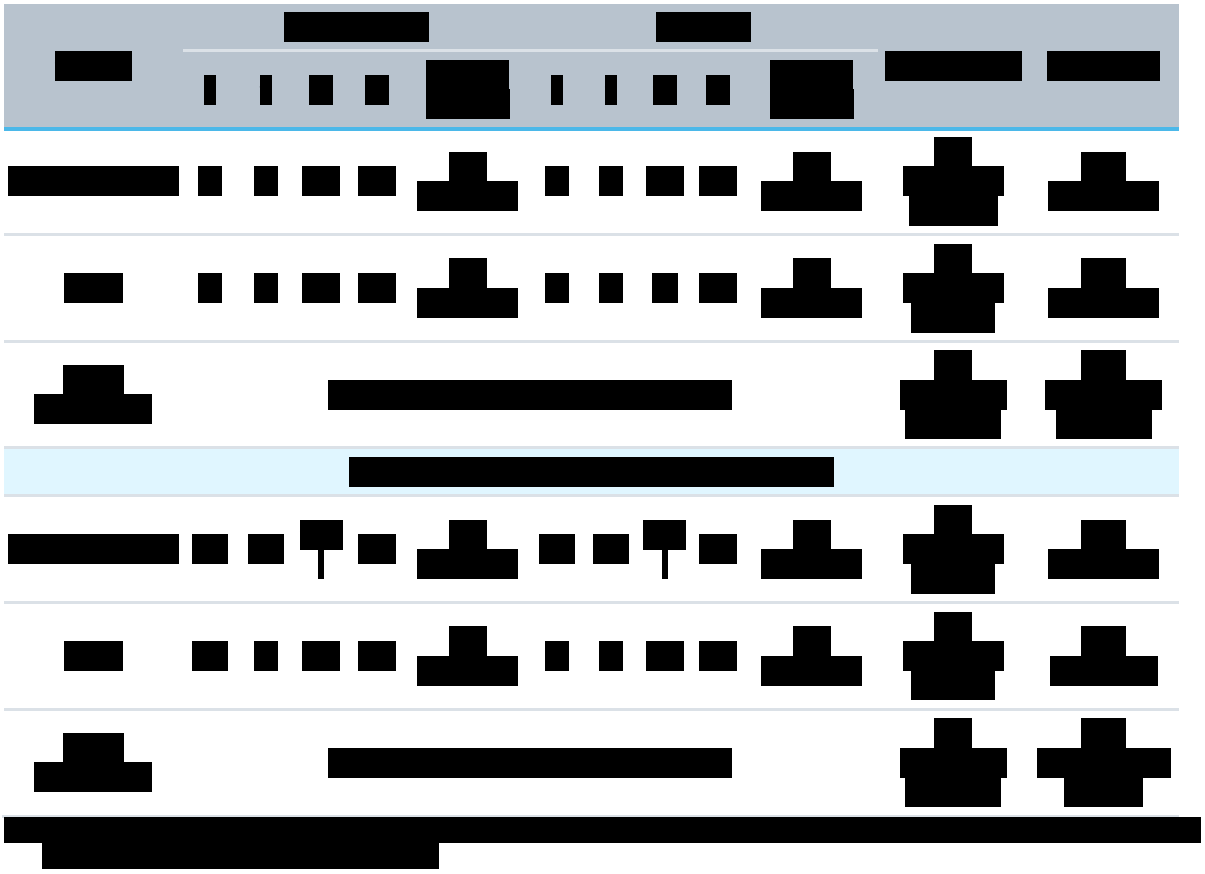
6.1.2.1 [redacted]

6.1.2.1.1 [redacted]

[redacted]

Tabela 47. [redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]



Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

[redacted]

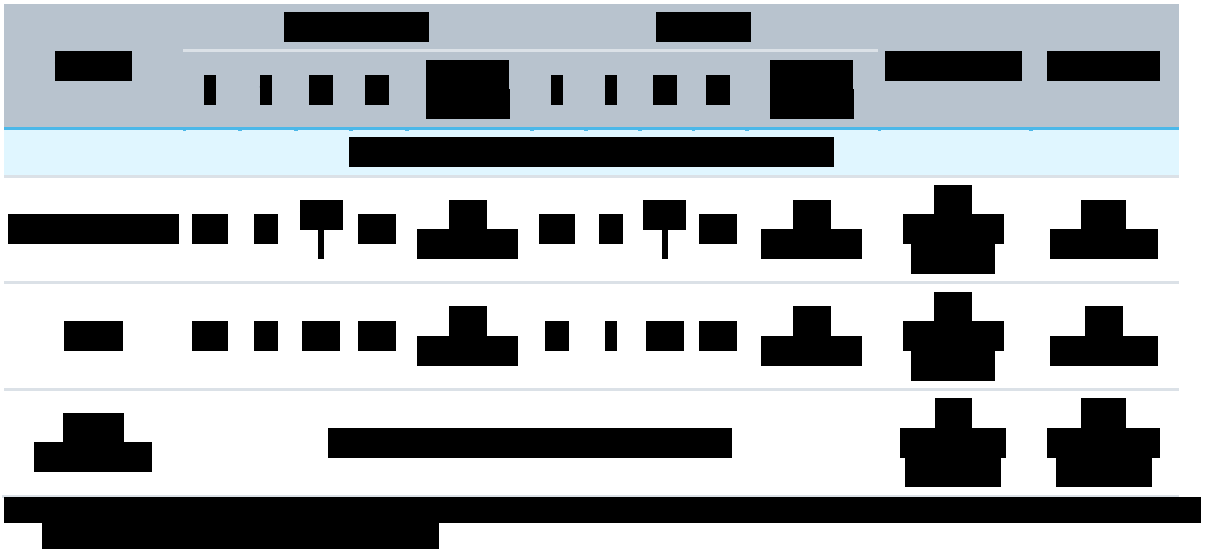
[redacted]

6.1.2.1.2 [redacted]

[redacted]

Tabela 48. [redacted]

[redacted]	[redacted]					[redacted]					[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]												
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]										[redacted]	[redacted]

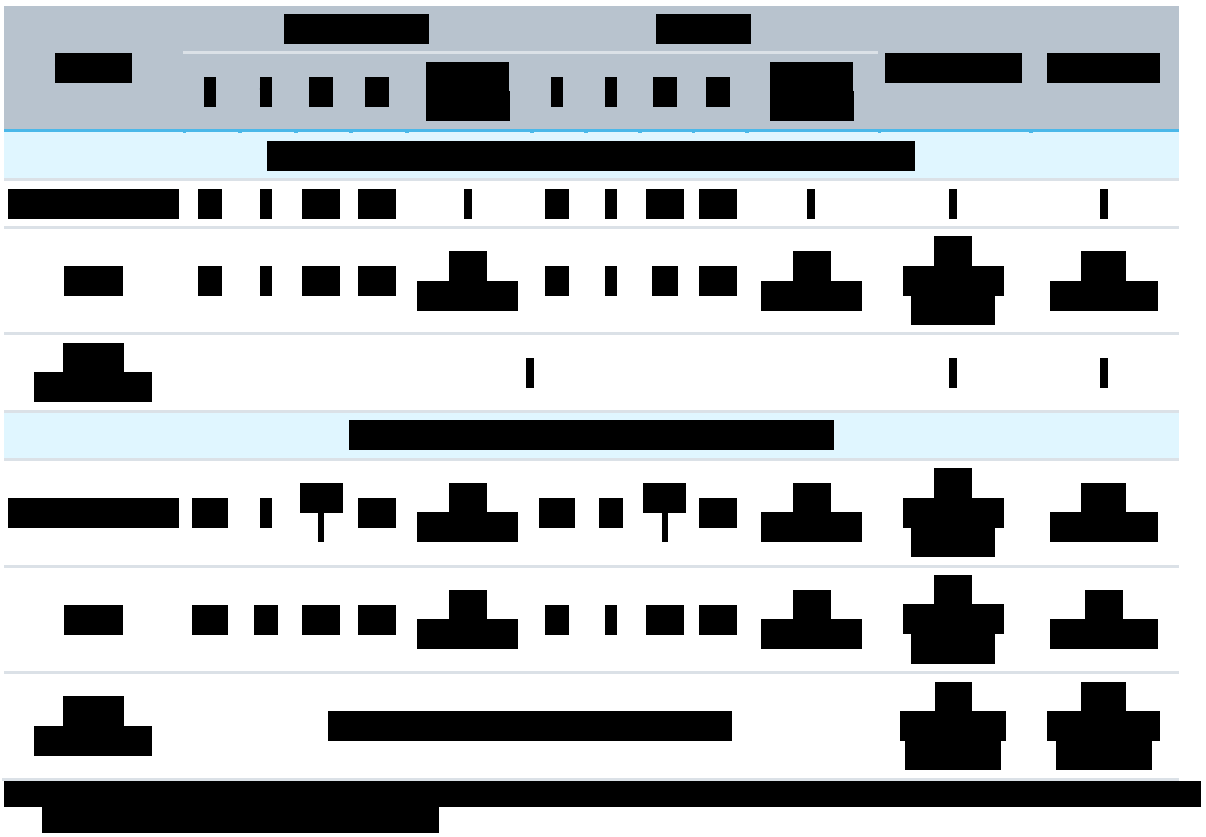


Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

6.1.2.1.3 [redacted]

[redacted]

Tabela 49. [redacted]



[redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

[redacted]

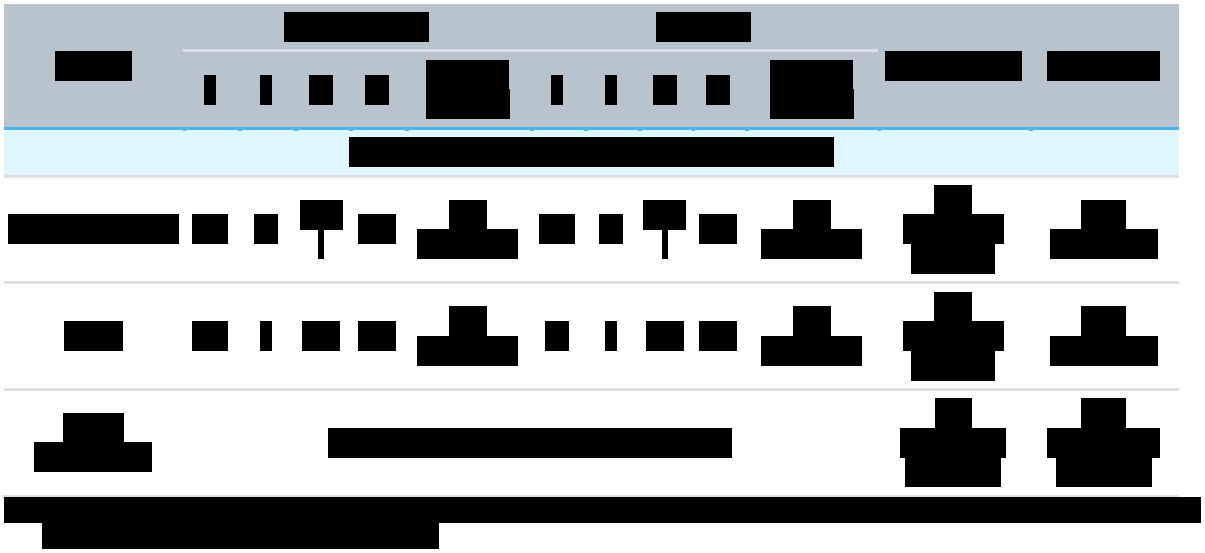
[redacted]

6.1.2.1.4 [redacted]

[redacted]

Tabela 50. [redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

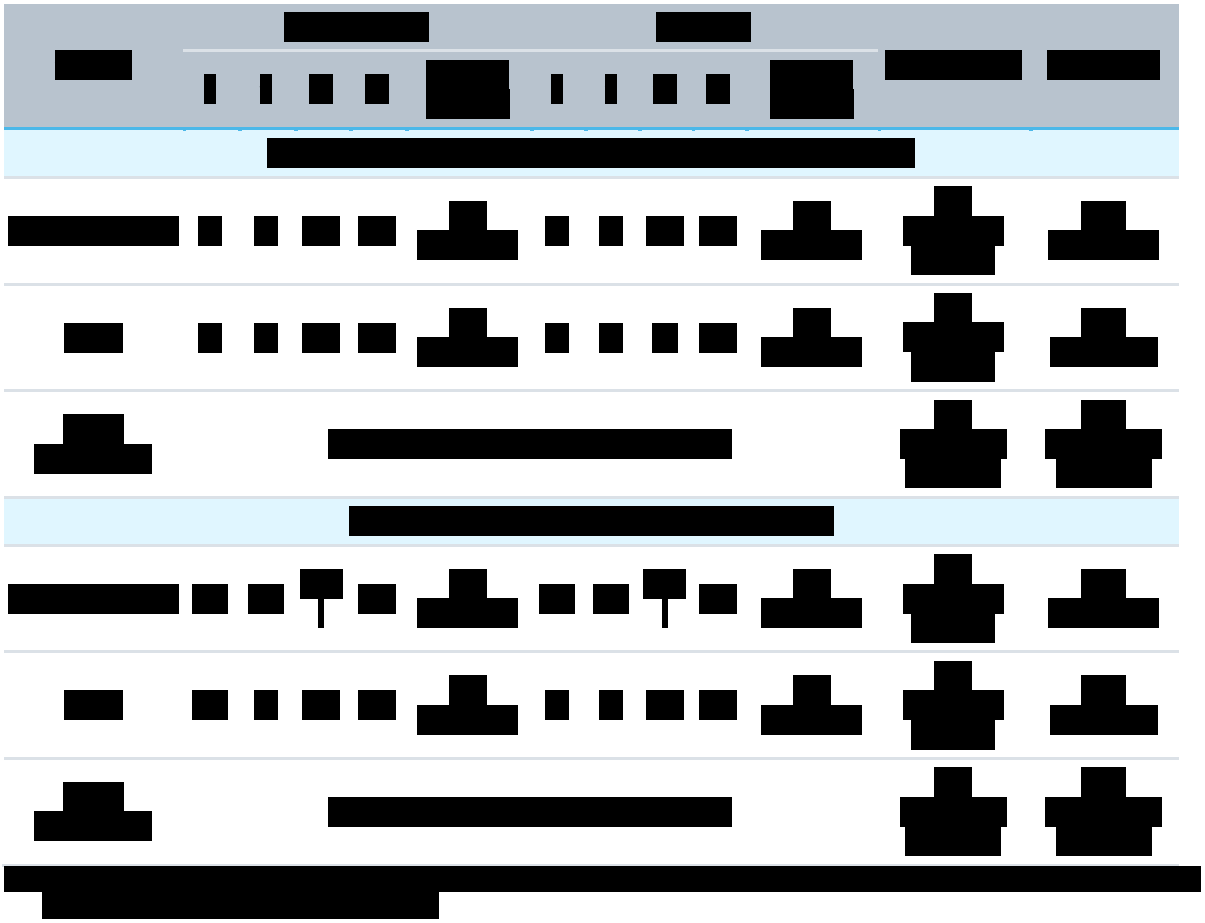


Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

6.1.2.1.5 [redacted]

[redacted]

Tabela 51. [redacted]



[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.1.2.2 [redacted]

[redacted]

Tabela 52. [redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

6.1.2.3 [redacted]

6.1.2.3.1 [redacted]

[redacted]

Tabela 53. [redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.1.2.3.2 [redacted]

[redacted]

Tabela 54. [redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

[redacted]

6.1.2.3.3 [redacted]

[redacted]

Tabela 55. [redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.1.2.4 [redacted]

[redacted]

Tabela 56. [redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

[redacted]

6.1.2.5 [redacted]

6.1.2.5.1 [redacted]

[redacted]

Tabela 57. [redacted]

[redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

[redacted]

6.1.2.5.2 [redacted]

[redacted]

Tabela 58. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

6.1.2.5.3 [redacted]

[redacted]

Tabela 59. [redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.1.2.5.4 [redacted]

[redacted]

Tabela 60. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

6.1.2.5.5

Tabela 61.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

6.1.2.6 [redacted]

[redacted]

Tabela 62. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

6.1.2.7 [redacted]

[redacted]

Tabela 63. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

7 Benralizumab + SoC vs PBO + SoC w populacji ogólnej – faza podstawa RCT (*CALIMA, SIROCCO, ZONDA*)

7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania kliniczne z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, oceniające benralizumab w leczeniu pacjentów z ciężką astmą eozynofilową: *CALIMA* (*Busse 2018*, protokół badania oraz raport badania [*clinical study report*]), *SIROCCO* (*FitzGerald 2016* oraz protokół badania w serwisie *ClinicalTrials.gov*) oraz *ZONDA* (*Nair 2017*, protokół badania oraz raport badania [*clinical study report*]) Odnaleziono również publikacje prezentujące dodatkowe analizy wyników badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*:

- *Bleecker 2018*, w której analizę prowadzono w połączonej populacji pacjentów z prób *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy stosowali wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów. W publikacji tej opisano wpływ wybranych wyjściowych parametrów charakterystyki populacji (w tym m. in. stosowania doustnych glikokortykosteroidów) na skuteczność leczenia benralizumabem. Przeprowadzono również analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściową liczbę eozynofili we krwi (≥ 300/µl i < 300/µl);
- *Chipps 2018* – analiza w podgrupie osób spełniających jednocześnie kryteria leczenia omalizumabem – populacja nakładająca się, opisana szczegółowo w rozdziale 9,
- *O'Quinn 2019*, w której przedstawiono dane dla połączonej populacji pacjentów z badań *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy stosowali wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów. Analizie poddano wpływ stosowania benralizumabu na dzienne wskaźniki stanu zdrowia, w tym na używanie terapii ratunkowej, upośledzenie aktywności związane z astmą i uczucie zmęczenia;
- *FitzGerald 2018*, w której analizę prowadzono w połączonej populacji pacjentów z prób *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy stosowali wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów. W publikacji tej analizowano wpływ wyjściowej liczby eozynofili we krwi oraz częstości zaostrzeń astmy na efekty stosowania benralizumabu;
- *Goldman 2017*, w której analizę prowadzono w populacji pacjentów w wieku ≥ 18 lat z prób *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy stosowali wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów. Analizie poddano podgrupy chorych z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150/µl i < 150/µl;

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

- *Mathur 2020*, w której analizę prowadzono w połączonej populacji pacjentów z prób *CALIMA* i *SIROCCO*. W tej publikacji analizie poddano wpływ leczenia benralizumabem na parametry czynności płuc po podaniu leku rozszerzającego oskrzela.

Wszystkie 3 włączone próby były wieloośrodkowymi badaniami III fazy prowadzonymi z podwójnym zaślepieniem, w których pacjentów przydzielano losowo do jednej z 3 grup, otrzymujących benralizumab podawany co 4 tygodnie (BEN Q4W + SoC), benralizumab podawany co 8 tygodni (BEN Q8W + SoC) lub placebo (PBO + SoC). Oceniana interwencja była dodana do stosowanego przewlekłego standardowego leczenia kontrolującego przebieg astmy. Szczegóły odnośnie metodyki opisywanych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 64. Charakterystyka metodyki badań *CALIMA, SIROCCO i ZONDA* włączonych do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa benralizumabu.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji$	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
CALIMA, NCT01914757	*superiority*	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	56 tygodni od randomizacji	tak	BEN Q4W + SoC: 425 BEN Q8W + SoC: 441 PBO + SoC: 440	analiza skuteczności (populacja ITT) analiza bezpieczeństwa (populacja bezpieczeństwa^)	303 w 11 państwach, w tym w Polsce	*AstraZeneca* i *Kyowa Hakko Kirin*
SIROCCO, NCT01928771	*superiority*	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	48 tygodni od randomizacji	tak	BEN Q4W + SoC: 399 BEN Q8W + SoC: 398 PBO + SoC: 407	analiza skuteczności (populacja ITT) analiza bezpieczeństwa (populacja bezpieczeństwa^)	374 w 17 państwach, w tym w Polsce	*AstraZeneca* i *Kyowa Hakko Kirin*
ZONDA, NCT02075255	*superiority*	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	maks. 28 tygodni od randomizacji	tak	BEN Q4W + SoC: 72 BEN Q8W + SoC: 73 PBO + SoC: 75	analiza skuteczności analiza bezpieczeństwa (populacja ITT)	89 ośrodków, w tym 64 ośrodków z ≥ 1 pacjentem poddanym randomizacji w 12 państwach w tym Polsce	*AstraZeneca*

ITT populacja chorych poddanych randomizacji;
$ ostatnie wizyty w badaniach *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* odbywały się odpowiednio 60, 56 i 32 tygodnie po randomizacji;
^ w analizie bezpieczeństwa badań *CALIMA* i *SIROCCO* część pacjentów z grupy BEN Q8W + SoC była oceniana w grupie BEN Q4W + SoC ze względu na otrzymanie dodatkowych dawek benralizumabu (dotyczyło to 13 pacjentów w badaniu *CALIMA* i 4 w badaniu *SIROCCO*).

Celem badań *CALIMA*, *SIROCCO* oraz *ZONDA* było wykazanie wyższości stosowania benralizumabu (stosowanego według dwóch schematów leczenia) nad placebo jako leku dodanego do standardowej terapii astmy u chorych z ciężką astmą eozynofilową. Jako główny punkt końcowy w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* przyjęto roczną częstość zaostrzeń astmy u pacjentów z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl, a jako

kluczowe dodatkowe punkty końcowe wskaźnik FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz wynik sumarycznej oceny objawów astmy u pacjentów z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl. Pozostałe dodatkowe punkty końcowe obejmowały czas do pierwszego zaostrzenia astmy, roczną częstość zaostrzeń astmy wymagających wizyty w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR) oraz tych wymagających hospitalizacji, wskaźnik FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, wyniki według kwestionariuszy ACQ-6 i AQLQ (formularz AQLQ był standaryzowany dla chorych w wieku ≥ 12 lat) oraz bezpieczeństwo. Głównym punktem końcowym w badaniu *ZONDA* było procentowe zmniejszenie dawki przyjmowanych doustnie glikokortykosteroidów od randomizacji do końca leczenia podtrzymującego (28 tydzień badania) przy zachowanej kontroli astmy. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały odsetek pacjentów, u których dawkę glikokortykosteroidów w tym samym okresie zredukowano o ≥ 25%, ≥ 50% i 100% (całkowite odstawienie) oraz odsetek pacjentów, u których ostatecznie średnia dawka przyjmowanych dziennie glikokortykosteroidów wynosiła 5 mg lub mniej przy zachowanej kontroli astmy. Oceniano również roczną częstość zaostrzeń astmy, czas do pierwszego zaostrzenia astmy, odsetek pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem astmy (w tym wymagającym wizyty w SOR/hospitalizacji), wskaźnik FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, wynik sumarycznej oceny objawów astmy, wyniki według kwestionariuszy ACQ-6 i AQLQ oraz bezpieczeństwo. W publikacjach dodatkowych dla badań *CALIMA* i *SIROCCO* oceniano punkty końcowe opisane w analizach głównych. Szczegóły dotyczące definicji punktów końcowych umieszczono w rozdziale raportu dotyczącym wyników badań z randomizacją.

Liczebność poszczególnych grup we włączonych badaniach wnosiła od ok. 70 w próbie *ZONDA* (łącznie 220 pacjentów) do ponad 400 chorych w badaniu *CALIMA* (łącznie 1305 chorych). Okres obserwacji w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* był zbliżony i wynosił odpowiednio 56 i 48 tygodni, a w próbie *ZONDA* był wyraźnie krótszy, wynosił 28 tygodni. Wszystkie włączone badania prowadzone były w ośrodkach rozmieszczonych w wielu państwach, w tym w Polsce. Uwzględnione w raporcie próby były sponsorowane przez firmę *AstraZeneca*, a badania *CALIMA* i *SIROCCO* także przez *Kyowa Hakko Kirin*.

Ocenę jakości badań uwzględnionych w analizie wykonano zarówno przy pomocy skali Jadad, jak również przy pomocy narzędzia ROB 2. Szczegółowy wynik oceny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 65. Wynik oceny jakości badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
CALIMA	tak	Randomizacja 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku < 18 lat^) przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego, stratyfikowana względem stosowanej dawki wziewnych glikokortykosteroidów (wysoka lub umiarkowana), regionu geograficznego, grupy wiekowej (osoby dorosłe lub młodzież) i wyjściowej liczby eozynofili we krwi obwodowej (< 300/µl vs ≥ 300/µl)	tak	W każdym z badań zaślepienie obejmowało pacjentów, badaczy zaangażowanych w ich leczenie i kliniczną ocenę oraz personel firmy *AstraZeneca* zaangażowany w badanie. Zniesienie zaślepienia było możliwe jedynie w przypadku wystąpienia nagłej sytuacji niebezpiecznej dla pacjenta, wymagającej wiedzy o przyjmowanym preparacie, lub wystąpienia niespodziewanych ciężkich zdarzeń niepożądanych potencjalnie wymagających raportowania do odpowiednich instytucji.	tak
SIROCCO	tak	Randomizacja 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku < 18 lat^) przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego, stratyfikowana względem grupy wiekowej (osoby dorosłe lub młodzież), kraju (tylko dorośli) lub regionu (tylko młodzież: w lub poza Unią Europejską) i wyjściowej liczby eozynofili we krwi (stratyfikacja 2:1 dla liczby ≥ 300/µl i < 300/µl)	tak		tak
ZONDA	tak	Randomizacja 1:1:1 przy użyciu interaktywnego systemu sieciowego/głosowego, stratyfikowana względem liczby eozynofili we krwi (≥ 150/µl < 300/µl i ≥ 300/µl) i kraju	tak		tak

^ pacjenci w wieku 12-17 lat z Unii Europejskiej nie mogli być przydzielani do grupy otrzymującej benralizumab co 4 tygodnie (BEN Q4W + SoC).

Tabela 66 Ocena ryzyka błędu systematycznego dla najistotniejszych punktów końcowych w badaniach *CALIMA, SIROCCO i ZONDA*, BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC, przy użyciu narzędzia ROB 2.

Badanie	Punkt końcowy	Ocena ryzyka błędu systematycznego w zakresie poszczególnych domen					Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego
		Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane dla punktu końcowego	Pomiar punktu końcowego	Selekcja opisanego wyniku	
CALIMA	zaostrzenia#						
	$FEV_1$$^{\$}$						
	objawy^						
	bezpieczeństwo						
SIROCCO	zaostrzenia#						
	$FEV_1$$^{\$}$						
	objawy^						

Badanie	Punkt końcowy	Ocena ryzyka błędu systematycznego w zakresie poszczególnych domen					Ogólna ocena ryzyka błędu systematyczn-ego
		Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane dla punktu końcowego	Pomiar punktu końcowego	Selekcja opisanego wyniku	
	bezpieczeństwo						
ZONDA	zaostrzenia[#]						
	FEV_1[$]						
	objawy^						
	doustne GKS[&]						
	bezpieczeństwo						

Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko nieokreślone, kolor czerwony – ryzyko wysokie;
[#] roczna częstość zaostrzeń astmy;
[$] zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela;
^ łączny wynik oceny objawów astmy;
[&] zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów.

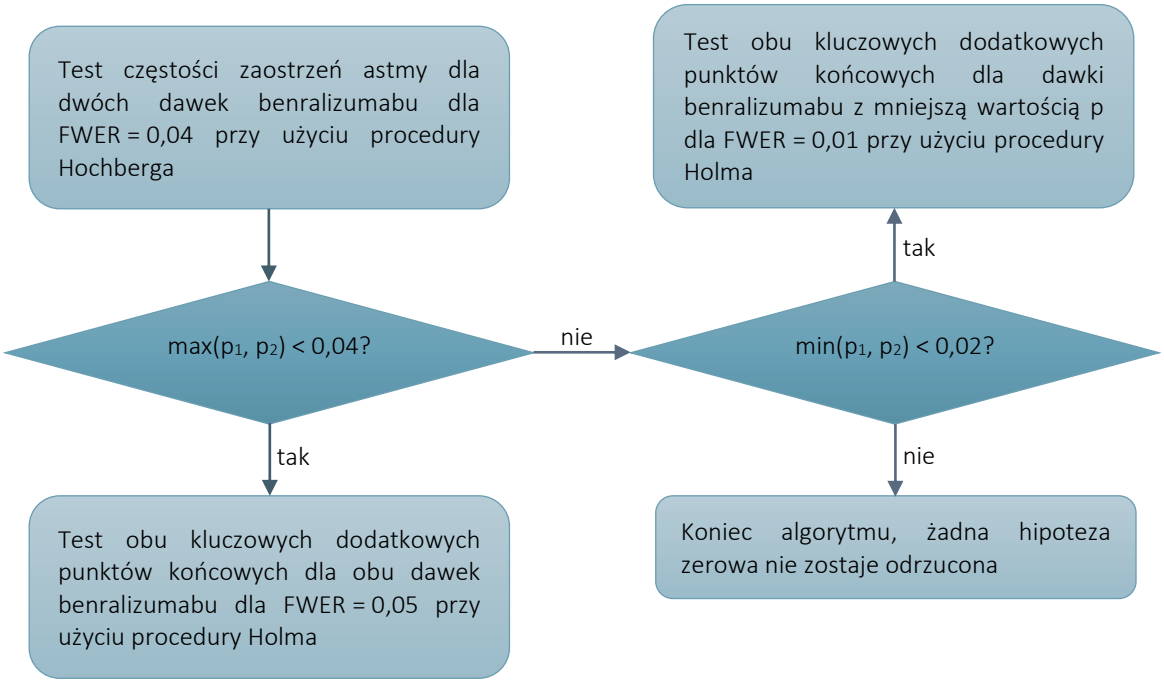
Ogółem włączone badania cechowały się właściwą metodyką. Do oceny ryzyka błędu systematycznego wybrano następujące punkty końcowe: roczną częstość zaostrzeń astmy, zmianę wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela, łączny wynik oceny objawów astmy, bezpieczeństwo, a w badaniu *ZONDA* także zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów (ten punkt końcowy nie był analizowany w pozostałych próbach). Jedynie w domenie oceniającej wpływ brakujących danych na ryzyko błędu systematycznego w badaniach *CALIMA* (dla analizy bezpieczeństwa) i *SIROCCO* (dla wszystkich ocenianych punktów końcowych) ryzyko oceniono na średnie ze względu na odsetek pacjentów, u których dane dla danego punktu końcowego nie były dostępne (ok. 10-20% dla poszczególnych grup i punktów końcowych). Efektem tego była uznanie ryzyka błędu za średnie w ogólnej ocenie dla tych punków końcowych. Dla pozostałych punktów końcowych badania *CALIMA* ryzyko w tej domenie oceniono na niskie ze względu na przeprowadzone analizy wrażliwości, które wykazały wiarygodność otrzymanych wyników. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu *ZONDA* oceniono na niskie w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. Szczegółowe wyniki oceny badań przy użyciu narzędzia ROB 2 umieszczono w załączniku.

We wszystkich badaniach oszacowano wielkość próby wymaganą do weryfikacji hipotezy badawczej. Autorzy próby *CALIMA* podali, że oczekiwana wielkość populacji wyniosła około 1296 pacjentów. Moc badania oceniono w odniesieniu do analizy głównej wśród pacjentów z wyjściową liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl, przyjmujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów. Potrzebnych było około 228 chorych przydzielonych do każdej z badanych grup, by osiągnąć 90% mocy do wykrycia zmniejszenia rocznej częstości zaostrzeń astmy o 40% w tej populacji dla

obu schematów dawkowania benralizumabu vs placebo. Obliczenia te zakładały dwustronny poziom istotności α = 0,04, roczną częstość zaostrzeń astmy 0,88 zdarzeń na pacjenta przyjmującego placebo w oparciu o opublikowane dane, ujemny rozkład dwumianowy o parametrze kształtu (*shape parameter*) równym 0,9, a analiza ekspozycja-odpowiedź przeprowadzona była na podstawie opublikowanego badania fazy 2b. By utrzymać proporcję 2:1 pacjentów z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl i < 300/µl, zamierzano włączyć do każdej z grup 114 pacjentów otrzymujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów z długo działającymi β2-agonistami i liczbą eozynofili we krwi < 300/µl. Dodatkowo, założono rekrutację 270 chorych otrzymujących umiarkowane dawki wziewnych glikokortykosteroidów z długo działającymi β_2-agonistami. Podobne założenia poczyniono w próbie *SIROCCO*. Oszacowano, że do przeprowadzenia głównej analizy skuteczności potrzebne będzie ok. 252 pacjentów z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl w każdej z badanych grup (łącznie 756 chorych). Liczebność populacji ustalono na postawie takich samych założeń jak w badaniu *CALIMA*. Całkowita rekrutacja miała obejmować 1134 dorosłych i młodzieży poddanych randomizacji, włącznie z 126 pacjentami w każdej z grup (łącznie 378) z liczbą eozynofili we krwi < 300/µl. W próbie *ZONDA* oszacowano, że wymagane będzie 70 pacjentów w każdej z badanych grup, by w głównej analizie wykryć różnicę (obliczoną z wykorzystaniem testu sumy rang Wilcoxona) między każdą z grup otrzymujących benralizumab a grupą kontrolną z mocą statystyczną 86% i założonym dwustronnym poziomem istotności α = 0,05. Oszacowania oparte były na danych z opublikowanej literatury. Zamierzano włączyć w procesie randomizacji ok. 60 pacjentów z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150/µl i < 300/µl oraz 150 chorych z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl.

Do analizy głównej badania *CALIMA* oraz *SIROCCO* użyto modelu regresji zakładającego ujemny rozkład dwumianowy (*negative binomial model*), uwzględniający jako parametry stosowane leczenie, region, zaostrzenia objawów astmy w poprzednich latach oraz używanie glikokortykosteroidów doustnych. Do analizy dodatkowych punktów końcowych użyto modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów (*mixed-effects model for repeated measures*), uwzględniających stosowane leczenie, region, wyjściową wartość, stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w czasie randomizacji, numer wizyty kontrolnej i współczynnik uwzględniający liczbę wizyt i przyjętych dawek leczenia. Czas do pierwszego zaostrzenia objawów astmy analizowano przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, uwzględniającego stosowane leczenie, region, liczbę zaostrzeń astmy w poprzednim roku i dawki doustnych glikokortykosteroidów w czasie randomizacji. Do kontroli ogólnego błędu typu I dla analizy głównego i kluczowych dodatkowych punktów końcowych w obu badaniach użyto procedury wielokrotnego testowania (*multiple testing procedure*). Procedurę tę przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1 Strategia testowania uwzględniająca wielokrotność testów użyta w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* (*FitzGerald 2016*, *Bleecker 2016*).



FWER (z ang. *family-wise error rate*) - prawdopodobieństwo popełnienia co najmniej jednego błędu I rodzaju w rodzinie testów

W badaniu *ZONDA* do oceny głównego punktu końcowego użyto testu sumy rang Wilcoxona, a do kontroli ogólnego błędu typu I wynikającego z wielokrotnych porównań użyto procedury Hochberga. Do analizy dodatkowych punktów końcowych dotyczących zmniejszenia dawki stosowanych doustnych glikokortykosteroidów użyto testu Cochrana-Mantela-Haenszela. Do obliczenia rocznej częstości zaostrzeń astmy w badanych grupach wykorzystano model regresji zakładający ujemny rozkład dwumianowy (*negative binomial model*) i uwzględniający badaną grupę, region geograficzny i liczbę zaostrzeń astmy w poprzednim roku jako parametry. Próba ta nie miała wystarczającej mocy statystycznej do testowania dodatkowych punktów końcowych. W ich analizie nie użyto procedur kontrolujących błąd wynikający z wielokrotnego testowania, a wyniki są przedstawione z nominalnymi wartościami p.

W dodatkowych analizach opisanych w publikacjach *Bleecker 2018*, *O'Quinn 2019*, *FitzGerald 2018*, *Goldman 2017* oraz *Mathur 2020* zastosowano metody statystyczne analogiczne do tych wykorzystanych w analizach głównych. W analizach *Bleecker 2018*, *FitzGerald 2018*, *O'Quinn 2019* i *Mathur 2020* jako dodatkowy parametr w modelach dla głównego i dodatkowych punktów końcowych wprowadzono badanie, w którym uczestniczył pacjent. W publikacji *Bleecker 2018* ze względu na małą liczbę pacjentów

z liczbą eozynofili we krwi < 300/µl oraz ich parametry oceny wyjściowej, w tej podgrupie chorych jako parametrów w modelu regresji dla głównego punktu końcowego uwzględniono badanie, w którym uczestniczył pacjent oraz stosowane leczenie, a dla dodatkowych punktów końcowych także wartość wyjściową, numer wizyty kontrolnej i współczynnik uwzględniający liczbę wizyt i przyjętych dawek leczenia. W publikacji *O'Quinn 2019* w analizie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta w dniach 1, 3 i 7, przy porównaniu pomiędzy ramionami badania użyto analizy kowariancji uwzględniającej stosowane leczenie, badanie, w którym uczestniczył pacjent, wartość wyjściową, stosowanie doustnych glikokortykosteroidów oraz region.

Selekcja pacjentów w badaniach *SIROCCO* i *CALIMA* była przeprowadzona w kilku etapach. Po wstępnej rekrutacji opartej o kryteria włączenia pacjenci przechodzili do etapu skryningu/*run-in* trwającego co najmniej 2 tygodnie, w trakcie którego oceniane było spełnianie odpowiednich kryteriów selekcji. Chorzy spełniający kryteria byli losowo przydzielani do grup otrzymujących leczenie przez okres 56 tygodni w badaniu *CALIMA*, a przez 48 tygodni w próbie *SIROCCO*. Ostatnia wizyta kontrolna następowała w 60. tygodniu próby *CALIMA* i w 56. tygodniu badania *SIROCCO*, lecz część pacjentów dalej stosujących przydzielone leczenie mogła kontynuować terapię w ramach przedłużonej fazy badania (badanie *BORA*, opisane w rozdziale 8.

W badaniu *ZONDA* pacjenci po wstępnej rekrutacji przystępowali do 8-tygodniowego etapu *run-in*/optymalizacji dawki leku, w którym przyjmowana przez nich dawka doustnych glikokortykosteroidów była redukowana do minimalnej efektywnej dawki, przy której zachowana była kontrola astmy (dawka zoptymalizowana). Chorzy spełniający kryteria selekcji byli losowo przydzielani do grup, w których przez 28 tygodni otrzymywali leczenie. W 36. tygodniu badania następowała ostatnia wizyta kontrolna, lecz pacjenci dalej stosujący przydzielone leczenie mieli możliwość przystąpić do rozszerzonej fazy badania (badanie *BORA*, opisane w rozdziale 8.

Szczegóły dotyczące przepływu pacjentów w badaniach *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 67. Przepływ pacjentów w badaniu *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

Etap badania	PBO + SoC, n (%*)	BEN Q4W + SoC, n (%*)	BEN Q8W + SoC, n (%*)
Etap wstępny			
Pacjenci włączeni		2505	

Etap badania	PBO + SoC, n (%*)	BEN Q4W + SoC, n (%*)	BEN Q8W + SoC, n (%*)
Pacjenci wykluczeni w etapie wstępnym		324 (12,9%)	
niespełnianie kryteriów włączenia		213 (65,7%)	
kryteria wykluczenia właściwe dla badania		70 (21,6%)	
decyzja pacjenta		26 (8,0%)	
utraceni z obserwacji		2 (0,6%)	
istotne naruszenie protokołu badania		1 (0,3%)	
inne powody		12 (3,7%)	
Etap skryningu/*run-in*			
Pacjenci włączeni		2181	
Pacjenci niepoddani randomizacji		875 (40,1%)	
niespełnianie kryteriów włączenia		634 (72,5%)	
kryteria wykluczenia właściwe dla badania		166 (19,0%)	
decyzja pacjenta		45 (5,1%)	
zdarzenia niepożądane		16 (1,8%)	
utraceni z obserwacji		3 (0,3%)	
istotne naruszenie protokołu badania		4 (0,5%)	
inne powody		7 (0,8%)	
Randomizacja			
Pacjenci poddani randomizacji łącznie		1306	
Pacjenci przydzieleni do poszczególnych grup	440	425	441
Etap badania interwencji			
Pacjenci stanowiący populację ITT	440 (100%)	425 (100%)	441 (100%)
liczba eozynofili we krwi ≥ 300/µl	248 (56,4%)	241 (56,7%)	239 (54,2%)
liczba eozynofili we krwi < 300/µl	122 (27,7%)	116 (27,3%)	125 (28,3%)
Pacjenci stanowiący populację bezpieczeństwa	440	438#	428#

Etap badania	PBO + SoC, n (%*)	BEN Q4W + SoC, n (%*)	BEN Q8W + SoC, n (%*)
Zakończyli leczenie przedwcześnie	49 (11,1%)	41 (9,6%)	59 (13,4%)
decyzja pacjenta	19 (38,8%)	16 (39,0%)	28 (47,5%)
zdarzenia niepożądane	5 (10,2%)	8 (19,5%)	9 (15,3%)
kryteria zakończenia leczenia właściwe dla badania	9 (18,4%)	5 (12,2%)	5 (8,5%)
utraceni z obserwacji	4 (8,2%)	1 (2,4%)	4 (6,8%)
istotne naruszenie protokołu badania	2 (4,1%)	1 (2,4%)	1 (1,7%)
inne powody	10 (20,4%)	10 (24,4%)	12 (20,3%)
zakończyli leczenie przedwcześnie i nie ukończyli badania	34 (69,4%)	33 (80,5%)	49 (83,1%)
zakończyli leczenie przedwcześnie i ukończyli badanie^	15 (30,6%)	8 (19,5%)	10 16,9%)
Ukończyli leczenie	391 (88,9%)	384 (90,4%)	382 (86,6%)
ukończyli leczenie oraz badanie	387 (99,0%)	381 (99,2%)	380 (99,5%)
ukończyli leczenie i nie ukończyli badania:	4 (1,0%)	3 (0,8%)	2 (0,5%)
▪ decyzja pacjenta	2 (50,0%)	1 (33,3%)	2 (100,0%)
▪ utraceni z obserwacji	1 (25,0%)	2 (66,7%)	-
▪ inne powody	1 (25,0%)	-	-
Pacjenci. którzy ukończyli badanie (łącznie)	402 (91,4%)	389 (91,5%)	390 (88,4%)

część pacjentów z grupy BEN Q8W + SoC w ramach oceny bezpieczeństwa była analizowana w grupie BEN Q4W + SoC ze względu na otrzymanie dodatkowych dawek benralizumabu; łącznie populacja bezpieczeństwa objęła wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;
^ pacjenci, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie, lecz uczestniczyli we wszystkich wizytach w ramach badania.

Tabela 68 Przepływ pacjentów w badaniu *SIROCCO* (*Bleecker 2016*).

Etap badania	PBO + SoC, n (%*)	BEN Q4W + SoC, n (%*)	BEN Q8W + SoC, n (%*)
Etap wstępny			
Pacjenci włączeni	2681		
Pacjenci wykluczeni w etapie wstępnym	449 (16,7%)		
niespełnianie kryteriów włączenia	302 (67,3%)		
kryteria wykluczenia właściwe dla badania	114 (25,4%)		
decyzja pacjenta	24 (5,3%)		
utraceni z obserwacji	4 (0,9%)		

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Etap badania	PBO + SoC, n (%*)	BEN Q4W + SoC, n (%*)	BEN Q8W + SoC, n (%*)
zdarzenia niepożądane		3 (0,7%)	
inne powody		2 (0,4%)	
Etap skryningu/*run-in*			
Pacjenci włączeni		2232	
Pacjenci niepoddani randomizacji		1027 (46,0%)	
niespełnianie kryteriów włączenia		749 (72,9%)	
kryteria wykluczenia właściwe dla badania		188 (18,3%)	
decyzja pacjenta		46 (4,5%)	
zdarzenia niepożądane		21 (2,0%)	
utraceni z obserwacji		3 (0,3%)	
istotne naruszenie protokołu badania		1 (0,1%)	
inne powody		17 (1,7%)	
zgon		2 (0,2%)	
Randomizacja			
Pacjenci poddani randomizacji łącznie		1205	
Pacjenci przydzieleni do poszczególnych grup	407 (33,8%)	400 (33,2%)	398 (33,0%)
Etap badania interwencji			
Pacjenci stanowiący populację ITT	407 (100%)	399[&] (99,8%)	398 (100%)
liczba eozynofili we krwi ≥ 300/µl	267 (65,6%)	275 (68,9%)	267 (67,1%)
liczba eozynofili we krwi < 300/µl	140 (34,4%)	124 (31,1%)	131 (32,9%)
Pacjenci stanowiący populację bezpieczeństwa	407	403[#]	394[#]
Zakończyli leczenie przedwcześnie	45 (11,1%)	50 (12,5%)	40 (10,1%)
decyzja pacjenta	20 (44,4%)	20 (40,0%)	16 (40,0%)
zdarzenia niepożądane	5 (11,1%)	9 (18,0%)	8 (20,0%)
kryteria zakończenia leczenia właściwe dla badania	3 (6,7%)	3 (6,0%)	2 (5,0%)
utraceni z obserwacji	2 (4,4%)	4 (8,0%)	4 (10,0%)

Etap badania	PBO + SoC, n (%*)	BEN Q4W + SoC, n (%*)	BEN Q8W + SoC, n (%*)
istotne naruszenie protokołu badania	3 (6,7%)	5 (10,0%)	3 (7,5$)
inne powody	11 (24,4%)	9 (18,0%)	7 (17,5%)
brak danych (*missing*)	1 (2,2%)	-	-
zakończyli leczenie przedwcześnie i nie ukończyli badania	35 (77,8%)	44 (88,0%)	37 (92,5%)
zakończyli leczenie przedwcześnie i ukończyli badanie^	10 (22,2%)	6 (12,0%)	3 (7,5%)
Ukończyli leczenie	362 (88,9%)	349 (87,5%)	358 (89,9%)
ukończyli leczenie oraz badanie	357 (98,6%)	348 (99,7%)	355 (99,2%)
ukończyli leczenie i nie ukończyli badania:	5 (1,4%)	1 (0,3%)	3 (0,8%)
▪ decyzja pacjenta	3 (60,0%)	-	1 (33,3%)
▪ utraceni z obserwacji	1 (20,0%)	-	1 (33,3%)
▪ inne powody	1 (20,0%)	1 (100,0%)	-
▪ zgon	-	-	1 (33,3%)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie (łącznie)	367 (90,2%)	354 (88,7%)	358 (89,9%)

& jeden z pacjentów przydzielonych do grupy BEN Q4W + SoC został utracony z obserwacji przed rozpoczęciem leczenia benralizumabem;
# część pacjentów z grupy BEN Q8W + SoC w ramach oceny bezpieczeństwa była analizowana w grupie BEN Q4W + SoC ze względu na otrzymanie dodatkowych dawek benralizumabu; łącznie populacja bezpieczeństwa objęła wszystkich pacjentów stanowiących populację ITT
^ pacjenci, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie, lecz uczestniczyli we wszystkich wizytach w ramach badania.

Tabela 69 Przepływ pacjentów w badaniu *ZONDA* (*Nair 2017*).

Etap badania	PBO + SoC, n (%*)	BEN Q4W + SoC, n (%*)	BEN Q8W + SoC, n (%*)
Etap wstępny i skryningu			
Pacjenci włączeni	369		
Pacjenci wykluczeni w etapie wstępnym i skryningu	98 (26,6%)		
niespełnianie kryteriów włączenia	84 (87,5%)		
kryteria wykluczenia właściwe dla badania	6 (6,3%)		
decyzja pacjenta	4 (4,2%)		
zdarzenia niepożądane	2 (2,1%)		
inne powody	2 (2,1%)		
Etap *run-in*/optymalizacji			
Pacjenci włączeni	271		

Etap badania	PBO + SoC, n (%*)	BEN Q4W + SoC, n (%*)	BEN Q8W + SoC, n (%*)
Pacjenci niepoddani randomizacji		51 (18,8%)	
niespełnianie kryteriów włączenia		35 (68,6%)	
kryteria wykluczenia właściwe dla badania		14 (27,5%)	
decyzja pacjenta		1 (2,0%)	
naruszenie protokołu badania		1 (2,0%)	
Randomizacja			
Pacjenci poddani randomizacji łącznie		220	
Pacjenci przydzieleni do poszczególnych grup	75 (34,1%)	72 (32,7%)	73 (33,2%)
Etap badania interwencji			
Pacjenci, którzy ukończyli badanie^	72 (96,0%)	68 (94,4%)	69 (94,5%)
Pacjenci, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie	3 (4,0%)	4 (5,6%)	6 (8,2%)
zdarzenia niepożądane	2 (66,7%)	-	3 (50%)
kryteria zakończenia leczenia właściwe dla badania	1 (33,3%)	-	1 (16,7%)
decyzja pacjenta	-	4 (100%)	1 (16,7%)
inne powody	-	-	1 (16,7%)
Pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie	3 (4,0%)	4 (5,6%)	4 (5,8%)
zdarzenia niepożądane	1 (33,3%)	-	-
kryteria zakończenia leczenia właściwe dla badania	1 (33,3%)	-	1 (25,0%)
utraceni z obserwacji	1 (33,3%)	-	-
decyzja pacjenta	-	4 (100,0%)	1 (25,0%)
zgon	-	-	2 (50,0%)

^ 2 pacjentów z grupy BEN Q8W + SoC zakończyło przedwcześnie leczenie, lecz uczestniczyli oni we wszystkich wizytach w ramach badania; 1 pacjent w grupie PBO + SoC ukończył leczenie lecz nie ukończył badania (utrata z obserwacji), a 1 zakończył leczenie przedwcześnie, lecz uczestniczył we wszystkich wizytach w ramach badania.

Do badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* zrekrutowano wstępnie odpowiednio 2505, 2681 i 369 pacjentów, z czego odpowiednio 324 (12,9%), 449 (16,7%) i 98 (26,6%) zostało wykluczonych na tym etapie, głównie ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia lub spełnianie kryteriów wykluczenia właściwych dla badania. Pozostali pacjenci przystąpili do etapu skryningu/*run-in* (próby *CALIMA* i *SIROCCO*) lub etapu *run-in*/optymalizacji (próba *ZONDA*). W tej fazie badania wykluczono ponad 40% pacjentów z prób

CALIMA i *SIROCCO* oraz prawie 20% chorych z badania *ZONDA*. Głównymi powodami wykluczeń było niespełnianie kryteriów włączenia do badania (72,5% vs 72,9% vs 68,6%, *CALIMA* vs *SIROCCO* vs *ZONDA*) i spełnianie kryteriów wykluczenia właściwych dla badania (19,0% vs 18,3% vs 27,5%). Ostatecznie randomizacji do poszczególnych grup (w proporcji 1:1:1, a 1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku < 18 lat w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO*) poddano 1306 pacjentów z badania *CALIMA*, 1205 z próby *SIROCCO* oraz 271 w próbie *ZONDA*.

Około 10% pacjentów z poszczególnych grup w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* zakończyło leczenie przedwcześnie, natomiast w badaniu *ZONDA* odsetki te wynosiły od 4,0% (3 pacjentów z grupy placebo) do 8,2% (6 pacjentów z grupy BEN Q8W + SoC). Głównymi powodami zakończenia leczenia były decyzja pacjenta oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych. W badanych grupach prób *CALIMA* i *SIROCCO* spośród pacjentów kończących leczenie przedwcześnie ok. 40% zakończyło leczenie w wyniku swojej decyzji, a zdarzenia niepożądane stanowiły od 10,2% do 19,2% przypadków wcześniejszego zakończenia leczenia w badaniu *CALIMA* i od 11,1% do 20% przypadków w próbie *SIROCCO*. W próbie *ZONDA* pacjenci zdecydowali o wcześniejszym zakończeniu leczenia w 5 przypadkach (4 z grupy BEN Q4W + SoC i 1 z grup BEN Q8W + SoC), a 5 chorych zakończyło leczenie przedwcześnie z powodu zdarzeń niepożądanych (2 w grupie placebo i 3 w grupie BEN Q8W + SoC). Ostatecznie badanie ukończyło (tj. uczestniczyło we wszystkich wizytach) ok. 90% pacjentów poszczególnych grup w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO*, a w próbie *ZONDA* odsetki te wynosiły ok. 95% dla trzech badanych grup.

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Wszyscy pacjenci włączani do badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* musieli mieć zdiagnozowaną astmę, która wymagała leczenia co najmniej umiarkowaną dawką wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działającymi β_2-agonistami przez co najmniej 12 miesięcy przed badaniem. Dodatkowo u chorych w tym okresie odwracalność obturacji oskrzeli musiała być udokumentowana przy pomocy badania spirometrycznego (wzrost wskaźnika FEV_1). W próbie *ZONDA* przyjmowano również alternatywne metody diagnozy astmy, w tym wykazanie nadreaktywności dróg oddechowych lub zmienności przepływu powietrza podczas kolejnych wizyt w ramach badania. Ponadto wskaźnik FEV_1 u włączanych pacjentów powinien wynosić poniżej 80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (u pacjentów w wieku < 18 lat w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* wskaźnik ten powinien wynosić poniżej 90% wartości należnej). W próbach *CALIMA* i *SIROCCO* wymagany był także wynik ≥ 1,5 w kwestionariuszu kontroli

astmy ACQ-6. W próbie *ZONDA* kryterium włączenia była także liczba eozynofili we krwi ≥ 150/µl (kryterium to było zmienione w pierwszej poprawce protokołu z 10 kwietnia 2015 r., pierwotna wersja protokołu zakładała włączanie jedynie pacjentów z liczbą eozynofili we krwi równą lub większą niż 300/µl). Pacjenci musieli także doświadczyć zaostrzenia astmy w ciągu roku poprzedzającego badanie: co najmniej 2 epizodów w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO*, a co najmniej jednego w badaniu *ZONDA*.

We wszystkich próbach określono kryteria dotyczące przyjmowanych długo działających β_2-agonistów i wziewnych glikokortykosteroidów. Wszyscy pacjenci musieli być leczeni co najmniej umiarkowanymi dawkami (odpowiadającym > 250 µg flutykazonu dziennie) wziewnych glikokortykosteroidów i długo działającymi β_2-agonistami przez co najmniej 12 miesięcy przed badaniem. Dodatkowo w próbach *CALIMA* i *SIROCCO* w czasie co najmniej 3 miesięcy przed badaniem dawka wziewnego glikokortykosteroidu musiała odpowiadać ≥ 500 µg (*CALIMA* i pacjenci w wieku 12-17 lat z badania *SIROCCO*)/> 500 µg (pacjenci w wieku ≥ 18 lat w badaniu *SIROCCO*) flutykazonu dziennie. W przypadku preparatów złożonych glikokortykosteroidu z długo działającym β_2-agonistą w badaniu *CALIMA* kryterium włączenia spełniała dawka podtrzymująca o średniej sile działania akceptowana w miejscowej praktyce, a w próbie *SIROCCO* dawka podtrzymująca o średniej sile działania akceptowana w miejscowej praktyce u pacjentów w wieku 12-17 lat lub najwyższa dawka podtrzymująca akceptowana w miejscowej praktyce u pacjentów w wieku ≥ 18 lat. W próbie *ZONDA* pacjenci musieli przyjmować wysokie dawki glikokortykosteroidów (odpowiadające > 500 µg flutykazonu dziennie) przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem.

W badaniu *ZONDA* wymagana była ponadto przewlekła terapia doustnymi glikokortykosteroidami (które były dozwolone, lecz nie wymagane w pozostałych badaniach) przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem, przy czym ich dawka musiała pozostawać stabilna w okresie 2 tygodni przed randomizacją (dozwolone były dawki od 7,5 do 40 mg prednizonu lub prednizolonu [lub równoważne dawki innych OCS] dziennie). We wszystkich włączonych badaniach dozwolone było stosowanie innych leków kontrolujących astmę poza inhibitorami 5-lipooksygenazy i roflumilastem.

Do próby *ZONDA* włączano jedynie pacjentów dorosłych (18-75 lat), co było zgodne z poszukiwaną populacją. W dwóch pozostałych włączonych badaniach rekrutowani byli chorzy w wieku od 12 do 75 lat. Do badań włączano chorych z masą ciała wynoszącą co najmniej 40 kg, a dodatkowo wymagano od nich stosowania skutecznej antykoncepcji.

Dodatkowe kryteria włączenia zastosowano podczas randomizacji pacjentów w poszczególnych badaniach. W próbie *ZONDA* wymagane było osiągnięcie zoptymalizowanej dawki doustnych

glikokortykosteroidów co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją, a podczas etapu *run-in* nie mogły być włączane nowe leki kontrolujące astmę. W badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* wymagano spełnienia co najmniej jednego kryterium związanego z niepełną kontrolą astmy w ciągu 7 dni przed randomizacją, a wskaźnik FEV_1 w dniu randomizacji musiał wynosić < 80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (< 90% u pacjentów w wieku < 18 lat). Dodatkowo we wszystkich próbach kryterium włączenia stanowiło odpowiednie stosowanie się do zaleceń dotyczących leczenia oraz prowadzenie Dziennika Astmy (*Asthma Daily Diary*).

Kryteria selekcji pacjentów do włączonych badań przedstawiono w tabelach poniżej (ze względu na znaczne podobieństwo kryteriów w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* zebrano je w jednej tabeli).

Tabela 70. Kryteria selekcji pacjentów do badania *CALIMA* i *SIROCCO* (*FitzGerald 2016*, *Bleecker 2016*).

Kryteria	*CALIMA*	*SIROCCO*
Kryteria włączenia do badania		
Kryteria związana z chorobą i jej leczeniem	▪ Zdiagnozowana astma wymagająca leczenia umiarkowaną do wysokiej (odpowiednik dawki > 250 µg flutykazonu dziennie) dawki wziewnych glikokortykosteroidów i długo działającym β_2-agonistą (LABA) przez co najmniej 12 miesięcy przed rekrutacją ▪ Udokumentowana odwracalność obturacji oskrzeli zdefiniowana jako wzrost FEV_1 o ≥ 12% i ≥ 200 ml w ciągu 12 miesięcy przed rekrutacją ▪ FEV_1 < 80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela(< 90% u pacjentów w wieku 12-17 lat) w czasie skryningu ▪ Wynik kontroli astmy ≥ 1,5 według kwestionariusza ACQ-6 ▪ Co najmniej 2 epizody zaostrzenia astmy, wymagające użycia glikokortykosteroidu ogólnoustrojowo lub czasowego zwiększenia dawki doustnego glikokortykosteroidu stosowanej przez pacjenta w leczeniu podtrzymującym, w ciągu 12 miesięcy przed rekrutacją ▪ Udokumentowana historia leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami i długo działającym β_2-agonistą z lub bez doustnych glikokortykosteroidów przez co najmniej 3 miesiące przed rekrutacją do badania: o wziewny glikokortykosteroid w dawce ≥ 500 µg flutykazonu dziennie, a w przypadku preparatów złożonych glikokortykosteroidu z długo działającym β_2-agonistą kryterium to spełniała dawka podtrzymująca o średniej sile działania akceptowana w miejscowej praktyce (*CALIMA*); o wziewny glikokortykosteroid w dawce ≥ 500 µg (pacjenci w wieku 12-17 lat)/> 500 µg (pacjenci w wieku ≥18 lat). W przypadku preparatów złożonych glikokortykosteroidu z długo działającym β_2-agonistą kryterium to spełniała dawka podtrzymująca o średniej sile działania akceptowana w miejscowej praktyce (pacjenci w wieku 12-17 lat)/najwyższa dawka podtrzymująca akceptowana w miejscowej praktyce (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) (*SIROCCO*) ▪ Dozwolone były dodatkowe leki stosowane w leczeniu kontrolującym astmy według miejscowej praktyki klinicznej, jeśli były używane przez co najmniej 30 dni przed rekrutacją do badania	
Kryteria ogólne dotyczące pacjenta	Wiek 12-75 lat Masa ciała ≥ 40 kg	
Inne kryteria	Kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego oraz używanie skutecznej antykoncepcji od momentu rekrutacji do 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku Aktywni seksualnie mężczyźni: używanie antykoncepcji (prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym) od momentu przyjęcia pierwszej dawki badanego leku do 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku	

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Kryteria	*CALIMA*	*SIROCCO*
Kryteria włączenia stosowane podczas randomizacji pacjentów		
Kryteria związane z astmą	Wystąpienie w ciągu 7 dni przed randomizacją co najmniej jednego z kryteriów: ▪ > 2 dni z wynikiem oceny objawów dziennych lub nocnych ≥ 1; ▪ konieczność użycia doraźnie krótko działającego β_2-agonisty w ciągu > 2 dni; ▪ ≥ 1 przebudzenie w nocy z powodu astmy. FEV_1 < 80% wartości należnej (< 90% w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w dniu randomizacji	
Kryteria związane z przestrzeganiem protokołu badania	Używanie leków kontrolujących astmę zgodne z zaleceniami w co najmniej 70% podczas etapu *run-in* na podstawie prowadzonego Dziennika Astmy (*Asthma Daily Diary*) Wypełnienie co najmniej 80% wymaganych elektronicznych ocen punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (ePROs, z ang. *electronic patient-reported outcomes*) (zdefiniowane jako wypełnienie prowadzonego Dziennika Astmy dla dowolnych 8 poranków lub dowolnych 8 wieczorów w ciągu ostatnich 10 dni etapu *run-in*) Umiejętność prawidłowego użytkowania inhalatora, pikflometru i technik spirometrii	
Inne kryteria	Kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego	
Kryteria wykluczenia		
Kryteria związane z astmą	Tylko *CALIMA*: Klinicznie istotne zaostrzenie astmy (w ocenie badacza), w tym wymagające użycia doustnych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki stosowanej w leczeniu podtrzymującym, w ciągu 14 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu	

Kryteria	*CALIMA*	*SIROCCO*
Kryteria związane z chorobami współistniejącymi i chorobami w przeszłości	Klinicznie istotna choroba płuc inna niż astma (np. aktywne zakażenie płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozstrzenie oskrzeli, włóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji otyłych, nowotwór złośliwy płuca, niedobór alfa-1 antytrypsyny, pierwotna dyskineza rzęsek) lub choroba płucna lub systemowa inna niż astma, związana z podwyższeniem liczby eozynofili we krwi (np. alergiczna aspergiloza/grzybica oskrzelowo-płucna, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, zespół hipereozynofilowy) Jakakolwiek choroba (w tym sercowo-naczyniowa, żołądkowo-jelitowa, wątroby, nerek, neurologiczna, układu mięśniowo-szkieletowego, zakaźna, układu wewnątrzwydzielniczego, metaboliczna, hematologiczna, psychiatryczna lub poważne upośledzenie fizyczne) niestabilna w ocenie badacza i mogąca: ▪ wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta podczas badania; ▪ wpłynąć na wyniki badań lub ich interpretację; ▪ zaburzyć zdolność pacjenta do ukończenia badania Zarażenia pasożytnicze (robaczyce) zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, które nie były leczone standardową terapią lub na nią nie zareagowały Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające zastosowania antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu Jakakolwiek klinicznie istotna choroba serca lub nieprawidłowość w zapisie elektrokardiograficznym podczas skryningu/etapu *run-in*, która w opinii badacza mogła stwarzać niebezpieczeństwo dla pacjenta lub wpłynąć na wyniki badań Niedobór odporności obecnie lub w wywiadzie (w tym zakażenie wirusem HIV) Dodatni wywiad w kierunku nowotworów złośliwych ▪ dozwolone było włączenie pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym lub miejscowym rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem szyjki macicy *in situ* jeśli byli oni w remisji, a terapia z zamiarem wyleczenia została zakończona co najmniej 12 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; ▪ pacjenci z innymi nowotworami złośliwymi mogli być włączeni do badania jeśli byli w remisji, a terapia z zamiarem wyleczenia została zakończona co najmniej 5 lat przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu
Kryteria związane ze stosowanym leczeniem	Stosowanie leków immunosupresyjnych (poza dawką podtrzymującą prednizonu w leczeniu astmy) (w tym metotreksatu, troleandomycynu, cyklosporyny, azatiopryny, długo działających glikokortykosteroidów *depot* podawanych domięśniowo lub eksperymentalnej terapii przeciwzapalnej) w ciągu 3 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu Stosowanie: ▪ immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; ▪ leków biologicznych w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku (którekolwiek było dłuższe) przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; ▪ żywych atenuowanych szczepionek w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu (w przypadku pacjentów w wieku < 18 lat okres ten wynosił 4 miesiące lub 5 okresów półtrwania preparatu, którekolwiek było dłuższe, przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu). Stosowanie szczepionek inaktywowanych/zabitych było dozwolone, jeśli nie były one stosowane w ciągu tygodnia przed lub po przyjęciu jakiegokolwiek leku w ramach badania; ▪ jakiejkolwiek terapii eksperymentalnej niebiologicznej w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed randomizacją, którekolwiek było dłuższe; ▪ jakichkolwiek doustnych lub stosowanych miejscowo do oka (*ophthalmic*) nieselektywnych leków β-adrenolitycznych (np. propranolol); ▪ inhibitorów 5-lipooksygenazy i roflumilastu Zainicjowanie nowej immunoterapii alergenowej w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu (immunoterapie rozpoczęte wcześniej mogły być kontynuowane pod

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Kryteria	*CALIMA*	*SIROCCO*
	warunkiem zachowania 7-dniowego odstępu immunoterapii od przyjęcia badanego leku [w badaniu *SIROCCO* odstęp ten dotyczy immunoterapii podawanej we wstrzyknięciach])	
	Zabiegi chirurgiczne zaplanowane w czasie trwania badania	
Inne kryteria związane ze stanem klinicznym	Stwierdzona alergia lub reakcja na badane preparaty	
	Jakiekolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości stwierdzone w badaniu fizykalnym, parametrach życiowych, badaniach hematologicznych, chemicznych lub moczu podczas skryningu/etapu *run-in*, które w opinii badacza mogły stwarzać niebezpieczeństwo dla pacjenta w związku z jego uczestnictwem w badaniu lub mogły wpłynąć na wyniki badaniu lub na zdolność pacjenta do ukończenia badania	
	Dodatni wywiad nadużywania alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu	
	W badaniu serologicznym obecność HbS Ag lub wynik wskazujący na wirusowe zapalenie wątroby typu C lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C w wywiadzie	
	Osoby palące obecnie lub palące w przeszłości (≥ 10 paczkolat)	
	AlAT/AspAT ≥ 2,5 GGN (górnej granicy normy)	
	Wywiad anafilaksji w związku z dowolną terapią biologiczną	
Pozostałe kryteria	Pacjenci randomizowani w przeszłości w jakimkolwiek badaniu dotyczącym stosowania benralizumabu	
	Kobiety karmiące lub w okresie laktacji	
	Przypadek powtórnej randomizacji w ramach obecnego badania	
	Jednoczesna rekrutacja do innego badania klinicznego	
	Personel *AstraZeneca* zaangażowany w planowaniu i/lub przeprowadzaniu badania	
	Pracownicy ośrodków, w których odbywa się badaniu lub jakiekolwiek inne osoby zaangażowane w przeprowadzaniu badania oraz ich najbliższe rodziny	

Tabela 71 Kryteria selekcji pacjentów do badania *ZONDA* (*Nair 2017*

Kryteria	*ZONDA*
	Kryteria włączenia do badania
Kryteria związana z astmą i jej leczeniem	▪ Zdiagnozowana astma wymagająca leczenia umiarkowaną (odpowiednik dawki > 250 µg flutykazonu dziennie) do wysokiej (odpowiednik dawki > 500 µg flutykazonu dziennie) dawki wziewnych glikokortykosteroidów i długo działającym β2-agonistą (LABA) przez co najmniej 12 miesięcy przed rekrutacją
	Udokumentowana astma:
	▪ odwracalność obturacji oskrzeli zdefiniowana jako wzrost FEV_1 o ≥ 12% i ≥ 200 ml po podaniu leku rozszerzającego oskrzela lub
	▪ udokumentowana odwracalność obturacji oskrzeli w ciągu 24 miesięcy przed 1. wizytą w ramach badania lub
	▪ nadreaktywność dróg oddechowych (stężenie PC_{20} FEV_1 metacholiny ≤ 9 mg/ml) udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub
	▪ zmienność przepływu powietrza oceniana przy pomocy parametru FEV_1 ≥ 20% pomiędzy 2 kolejnymi wizytami udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją.
	Poranne FEV_1 < 80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela
	Co najmniej jedno udokumentowane zaostrzenie astmy w ciągu 12 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu
	Udokumentowana historia leczenia wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów i długo działającym β_2-agonistą przez co najmniej 6 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach badania (wziewny glikokortykosteroid w dawce odpowiadającej co najmniej 500 µg flutykazonu dziennie lub w przypadku preparatów złożonych glikokortykosteroid w maksymalnej dawce stosowanej w miejscowej praktyce klinicznej)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Kryteria	*ZONDA*
	Przewlekła terapia doustnym prednizonem lub prednizolonem przez co najmniej 6 miesięcy bez przerwy przed pierwszą wizytą w ramach badania, dawka musiała być stabilna przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją (dawki: 7,5-40 mg dziennie). W przypadku, gdy pacjent przyjmował wcześniej inny glikokortykosteroid doustny, wymagana była zgoda na jego zmianę na prednizon lub prednizolon na czas trwania badania. Pacjenci po udokumentowanym niepowodzeniu w redukcji dawki przyjmowanych doustnie glikokortykosteroidów w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach badania nie będą musieli uczestniczyć w fazie optymalizacji dawki leku podczas etapu *run-in*. Niepowodzenie w redukcji dawki przyjmowanych doustnie glikokortykosteroidów definiuje się jako te próby zmniejszenia dawki, których rezultatem było udokumentowane pogorszenie stanu klinicznego lub pogorszona czynność płuc związana z astmą, określona jako: ▪ FEV_1 < 80% wartości wyjściowej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela; ▪ poranne PEF < 80% wartości wyjściowej; ▪ zwiększenie liczby przebudzeń w nocy o > 50% wartości wyjściowej; ▪ częstość stosowania albuterolu/salbutamolu o > 4 wziewy/dzień więcej od średniej częstości wyjściowej; ▪ konieczność czasowego znacznego zwiększenia dawki prednizonu/prednizolonu z powodu zaostrzenia astmy sprowokowanym próbą redukcji dawki glikokortykosteroidów Dozwolone były dodatkowe leki stosowane w podtrzymywaniu kontroli astmy według miejscowej praktyki klinicznej (poza inhibitorami 5-lipooksygenazy i roflumilastem) Liczba eozynofili we krwi ≥ 150/µl
Kryteria ogólne dotyczące pacjenta	Wiek 18-75 lat Masa ciała ≥ 40 kg
Inne kryteria	Kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego oraz używanie skutecznej antykoncepcji od momentu rekrutacji do 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku Aktywni seksualnie mężczyźni: używanie antykoncepcji (prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym) od momentu przyjęcia pierwszej dawki badanego leku do 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku
Kryteria włączenia stosowane podczas randomizacji pacjentów	
Kryteria związane z astmą i jej leczeniem	Osiągnięcie zoptymalizowanej dawki doustnych glikokortykosteroidów co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją Podczas etapu *run-in* nie mogły być włączone nowe dodatkowe leki kontrolujące astmę (poza leczeniem zaostrzeń w etapie skryningu lub *run-in*/optymalizacji dawki)
Kryteria związane z przestrzeganiem protokołu badania	Stosowanie się do zaleceń dotyczących przyjmowania leków kontrolujących astmę (wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów) w co najmniej 70% na podstawie prowadzonego Dziennika Astmy (*Asthma Daily Diary*) Wypełnienie co najmniej 70% prowadzonego Dziennika Astmy (*Asthma Daily Diary*), tj. 10 z 14 dni
Inne kryteria	Kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego
Kryteria wykluczenia	
Kryteria związane z astmą	Klinicznie istotne zaostrzenie astmy (w ocenie badacza), w tym wymagające użycia doustnych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki stosowanej w leczeniu podtrzymującym, w ciągu 2 tygodni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu Astma zagrażająca życiu w wywiadzie
Kryteria związane z chorobami współistniejącymi i chorobami w przeszłości	Klinicznie istotna choroba płuc inna niż astma (np. aktywne zakażenie płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozstrzenie oskrzeli, włóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji otyłych, nowotwór złośliwy płuca, niedobór alfa-1 antytrypsyny, pierwotna dyskineza rzęsek) lub choroba płucna lub systemowa inna niż astma, związana z podwyższeniem liczby eozynofili we krwi (np. alergiczna

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Kryteria	*ZONDA*
	aspergiloza/grzybica oskrzelowo-płucna, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, zespół hipereozynofilowy) Jakakolwiek choroba (w tym sercowo-naczyniowa, żołądkowo-jelitowa, wątroby, nerek, neurologiczna, układu mięśniowo-szkieletowego, zakaźna, układu wewnątrzwydzielniczego, metaboliczna, hematologiczna, psychiatryczna lub poważne upośledzenie fizyczne) niestabilna w ocenie badacza i mogąca: ▪ wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta podczas badania; ▪ wpłynąć na wyniki badań lub ich interpretację; ▪ zaburzyć zdolność pacjenta do ukończenia badania Jakakolwiek klinicznie istotna choroba serca lub nieprawidłowość w zapisie elektrokardiograficznym podczas etapu *run-in*/optymalizacji dawki leku, która w opinii badacza mogła stwarzać niebezpieczeństwo dla pacjenta lub wpłynąć na wyniki badań Zarażenia pasożytnicze (robaczyce) zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, które nie były leczone standardową terapią lub na nią nie zareagowały Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające zastosowania antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu Niedobór odporności obecnie lub w wywiadzie (w tym zakażenie wirusem HIV) Dodatni wywiad w kierunku nowotworów złośliwych ▪ dozwolone było włączenie pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym lub miejscowym rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem szyjki macicy *in situ* jeśli byli oni w remisji, a terapia z zamiarem wyleczenia została zakończona co najmniej 12 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; ▪ pacjenci z innymi nowotworami złośliwymi mogli być włączeni do badania jeśli byli w remisji, a terapia z zamiarem wyleczenia została zakończona co najmniej 5 lat przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu
Kryteria związane ze stosowanym leczeniem	Kontrola astmy osiągnięta przy dawce doustnego glikokortykosteroidu ≤ 5 mg podczas etapu *run-in*/optymalizacji dawki leku Pacjenci kwalifikujący się do 3 kolejnych redukcji dawek doustnego glikokortykosteroidu podczas wizyt 2-4 i dalej spełniający kryteria redukcji dawki doustnego glikokortykosteroidu podczas wizyty 5 Stosowanie glikokortykosteroidu doustnego innego niż prednizon/prednizolon w leczeniu kontrolującym objawy astmy Stosowanie leków immunosupresyjnych (poza dawką podtrzymującą doustnego glikokortykosteroidu w leczeniu astmy) (w tym metotreksatu, troleandomycynu, cyklosporyny, azatiopryny, długo działających glikokortykosteroidów *depot* podawanych domięśniowo lub eksperymentalnej terapii przeciwzapalnej) w ciągu 3 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu Stosowanie: ▪ immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; ▪ leków biologicznych w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku (którekolwiek było dłuższe) przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; ▪ żywych atenuowanych szczepionek w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu. Stosowanie szczepionek inaktywowanych/zabitych było dozwolone, jeśli nie były one stosowane w ciągu tygodnia przed lub po jakiejkolwiek wizycie w ramach badania; ▪ jakiejkolwiek terapii eksperymentalnej niebiologicznej w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed dniem udzielenia świadomej zgody na udział w badaniu, którekolwiek było dłuższe; ▪ jakichkolwiek doustnych lub stosowanych miejscowo do oka (*ophthalmic*) nieselektywnych leków β-adrenolitycznych (np. propranolol) Zainicjowanie nowej immunoterapii alergenowej w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu (immunoterapie rozpoczęte wcześniej lub stosowane sezonowo mogły być kontynuowane pod warunkiem zachowania 7-dniowego odstępu immunoterapii podawanej we wstrzyknięciach od przyjęcia badanego leku
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Kryteria	*ZONDA*
	Zabiegi chirurgiczne zaplanowane w czasie trwania badania
Inne kryteria związane ze stanem klinicznym	Jakiekolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości stwierdzone w badaniu fizykalnym, parametrach życiowych, badaniach hematologicznych, chemicznych lub moczu podczas etapu *run-in*/optymalizacji dawki leku, które w opinii badacza mogły stwarzać niebezpieczeństwo dla pacjenta w związku z jego uczestnictwem w badaniu lub mogły wpłynąć na wyniki badania lub na zdolność pacjenta do ukończenia badania Dodatni wywiad nadużywania alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu W badaniu serologicznym obecność HbS Ag lub wynik wskazujący na wirusowe zapalenie wątroby typu C lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C w wywiadzie (dopuszczono udział chorych ze szczepieniem przeciw HBV w wywiadzie, jeśli nie przebyli wirusowego zapalenia wątroby typu B) Stwierdzona alergia lub reakcja na badane preparaty Wywiad anafilaksji w związku z dowolną terapią biologiczną Osoby palące obecnie lub palące w przeszłości (≥ 10 paczkolat) AlAT/AspAT ≥ 2,5 GGN (górnej granicy normy)
Pozostałe kryteria	Pacjenci randomizowani w przeszłości w jakimkolwiek badaniu dotyczącym stosowania benralizumabu Kobiety karmiące lub w okresie laktacji Przypadek powtórnej randomizacji w ramach obecnego badania Jednoczesna rekrutacja do innego badania klinicznego Personel *AstraZeneca* zaangażowany w planowaniu i/lub przeprowadzaniu badania Pracownicy ośrodków, w których odbywa się badaniu lub jakiekolwiek inne osoby zaangażowane w przeprowadzaniu badania oraz ich najbliższe rodziny

Kryteria wykluczenia były w dużej części zbieżne między włączonymi badaniami. W próbach *CALIMA* i *ZONDA* niedozwolone było wystąpienie klinicznie istotnego zaostrzenia astmy w ciągu 2 tygodni przed badaniem, a w próbie *ZONDA* wykluczano dodatkowo pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła astma zagrażająca życia.

We wszystkich 3 badaniach określono kryteria wykluczenia związane z występowaniem u pacjentów chorób innych niż astma. Niedozwolone były m. in. inne klinicznie istotne choroby płuc i choroby związane z podwyższeniem liczby eozynofili we krwi, robaczyce, niedawne zakażenia dróg oddechowych, klinicznie istotne choroby serca stwarzające niebezpieczeństwo dla chorego i niedobory odporności. Opisano także kryteria wykluczenia dotyczące wywiadu w kierunku chorób nowotworowych, dozwolone było włączenie pacjentów z określonymi nowotworami *in situ* wyleczonymi co najmniej 12 miesięcy przed badaniem, a w przypadku innych nowotworów złośliwych pacjenci musieli być w remisji po terapii zakończonej co najmniej 5 lat wcześniej. Chorzy nie mogli także mieć innych niestabilnych chorób, które mogłyby wpłynąć na ich bezpieczeństwo w trakcie badania lub możliwość jego ukończenia lub wpłynąć na otrzymane wyniki.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

We wszystkich włączonych badaniach niedozwolone było stosowanie leków immunosupresyjnych innych niż doustne glikokortykosteroidy w leczeniu kontrolującym astmę. Ponadto zabronione było stosowanie m. in. immunoglobulin, produktów krwiopochodnych, leków biologicznych, żywych atenuowanych szczepionek, innych terapii eksperymentalnych oraz doustnych/stosowanych miejscowo do oka leków β-adrenolitycznych. W kryteriach wykluczenia opisano również wdrożenie nowej immunoterapii alergenowej oraz zabiegi chirurgiczne zaplanowane w czasie trwania badania. Dodatkowe kryteria zawarto w próbie *ZONDA*: u pacjentów w etapie *run-in*/optymalizacji dawki leku kontrola astmy nie mogła być osiągnięta przy dawce doustnego glikokortykosteroidu ≤ 5 mg, chorzy nie mogli także kwalifikować się do kolejnych redukcji dawek doustnego glikokortykosteroidu podczas wizyt 2-5.

Ponadto pacjenci we wszystkich 3 badaniach nie mogli palić papierosów oraz nie mogli wykazywać cech uszkodzenia wątroby w badaniach laboratoryjnych (określonych jako wynik badania AlAT/AspAT ≥ 2,5 GGN (górnej granicy normy). Do badań nie mogły być włączone kobiety w ciąży, karmiące lub w okresie laktacji.

W publikacjach *Bleecker 2018*, *FitzGerald 2018* oraz *Mathur 2020* przedstawiono analizę w połączonej populacji pacjentów z badań *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy otrzymywali wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów oraz jakąkolwiek terapię badaną, niezależnie od przestrzegania protokołu badania, i kontynuowali udział w próbie. W publikacjach *Bleecker 2018*, *FitzGerald 2018*, *Goldman 2017* i *O'Quinn* 2019 opisano, że w celu uwzględnienia stratyfikacji 2:1 (pacjenci z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300 i < 300/µl) zastosowanej przy rekrutacji do badań *CALIMA* i *SIROCCO* użyto metody przeważenia (*reweighted*) podgrupy z liczbą eozynofili we krwi < 300/µl używając proporcji pacjentów z wyjściową liczbą eozynofili we krwi ≥ 300 do tych z liczbą < 300/µl w analizach wszystkich pacjentów (*Bleecker 2018*, *O'Quinn 2019*) lub w analizach używających punktu odcięcia < 300/µl (*FitzGerald 2018*).

W publikacji *Goldman 2017* opisano analizę wśród pacjentów w wieku ≥ 18 lat przyjmujących wysokie dawki glikokortykosteroidów wziewnych (odpowiednik > 500 µg dziennie flutykazonu) z badań *CALIMA* i *SIROCCO*.

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Charakterystykę populacji włączonych badań w celu odniesienia do proponowanego poszerzenia programu lekowego planowano przedstawić dla podgrup przyjmujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów, w których liczba eozynofili w krwi obwodowej pacjentów wynosiła 150-349/µl. W odnalezionych publikacjach nie zaprezentowano jednak charakterystyki populacji dla takich podgrup. Dostępne były wyniki dla podgrupy chorych z liczbą eozynofili we krwi 150-299/µl, stosujących wyjściowo doustne glikokortykosteroidy, lecz nie została opisana charakterystyka tej populacji. Wobec tego w celu możliwie pełnej prezentacji charakterystyki populacji włączonych badań przedstawiono ją w podziale na populację ogólną i populację przyjmującą wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów z liczbą eozynofili w krwi obwodowej ≥ 150/µl oraz z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl i < 300/µl.

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane dla grup przyjmujących placebo (PBO + SoC) oraz tych przyjmujących benralizumab dawkowany co 8 tygodni (BEN Q8W + SoC). Dane dla grup BEN Q4W + SoC umieszczono w załączniku w rozdziale 17.1.1.

7.2.2.1 Wyjściowa charakterystyka populacji ogólnych włączonych badań oraz podgrup z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150/µl

Dane dotyczące charakterystyki chorych w badaniach *CALIMA*, *SIROCCO* oraz *ZONDA* dla populacji ogólnej oraz populacji pacjentów w wieku ≥ 18 lat przyjmujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz β_2-agonistów z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150/µl (grupa oznaczana jako EOS ≥ 150/µl) zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 72 Charakterystyka populacji badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* w podziale na populację ogólną oraz populację pacjentów w wieku ≥ 18 lat przyjmującą wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz β_2-agonistów z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150/µl (*FitzGerald 2016*, *Bleecker 2016*, *Nair 2017*, *Goldman 2017*).

Kategoria	Populacja>	*CALIMA*		*SIROCCO*		*ZONDA*	
		PBO + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 440, $N_{EOS≥150/µl}$ = 315)	BEN Q8W + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 441, $N_{EOS≥150/µl}$ = 300)	PBO + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 407, $N_{EOS≥150/µl}$ = 306)	BEN Q8W + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 398, $N_{EOS≥150/µl}$ 325)	PBO + SoC^ (N = 75)	BEN Q8W + SoC^ (N = 73)
Wiek, średnia (SD) [lata]	Ogólna	48,8 (15,1)	49,0 (14,3)	48,7 (14,9)	47,6 (14,5)	49,9 (11,7)	52,9 (10,1)
	EOS ≥ 150/µl	50,6 (12,9)	51,0 (11,8)	50,8 (12,6)	49,6 (12,7)		
12-17 lat, n (%)	Ogólna	23 (5%)	21 (5%)	23 (6%)	19 (5%)	0[$]	0[$]
18-75 lat, n (%)	Ogólna	417 (95%)	420 (95%)	384 (94%)	379 (95%)	75 (100%)[$]	73 (100%)[$]
Płeć męska, n (%)	Ogólna	176 (40%)	168 (38%)	138 (34%)	146 (37%)	27 (36%)*	26 (36%)*
	EOS ≥ 150/µl	125 (40%)	119 (40%)	96 (31%)	114 (35%)		
Rasa, n (%)							
biała	Ogólna	372 (85%)	369 (84%)	302 (74%)	287 (72%)	70 (93%)	66 (90%)
	EOS ≥ 150/µl	273 (87%)	255 (85%)	221 (72%)	239 (74%)		
czarna lub Afroamerykanie	Ogólna	14 (3%)	15 (3%)	16 (4%)	15 (4%)	1 (1%)	1 (1%)
	EOS ≥ 150/µl	11 (3%)	12 (4%)	12 (4%)	11 (3%)		
azjatycka	Ogólna	53 (12%)	55 (12%)	50 (12%)	50 (13%)	4 (5%)	5 (7%)
	EOS ≥ 150/µl	31 (10%)	32 (11%)	41 (13%)	40 (12%)		
inna#	Ogólna	1 (<1%)	2 (<1%)	39 (10%)	46 (12%)	0	1 (1%)
	EOS ≥ 150/µl	0	1 (< 1%)	32 (10%)	35 (11%)		
Grupa etniczna, n (%)							

Kategoria	Populacja>	*CALIMA*		*SIROCCO*		*ZONDA*	
		PBO + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 440, $N_{EOS≥150/µl}$ = 315)	BEN Q8W + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 441, $N_{EOS≥150/µl}$ = 300)	PBO + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 407, $N_{EOS≥150/µl}$ = 306)	BEN Q8W + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 398, $N_{EOS≥150/µl}$ 325)	PBO + SoC^ (N = 75)	BEN Q8W + SoC^ (N = 73)
hiszpańska lub latynoska	Ogólna	92 (21%)	104 (24%)	77 (19%)	80 (20%)	bd.	bd.
	EOS ≥ 150/µl	64 (20%)	68 (23%)	61 (20%)	62 (19%)		
inna	Ogólna	348 (79%)	337 (76%)	330 (81%)	318 (80%)	bd.	bd.
	EOS ≥ 150/µl	251 (80%)	232 (77%)	245 (80%)	263 (81%)		
BMI, średnia (SD)	Ogólna	28,9 (6,5)	28,8 (6,5)	28,9 (7,1)	28,2 (6,2)	28,73 (5,24)	30,24 (6,53)
	EOS ≥ 150/µl	29,6 (6,4)	29,1 (6,1)	29,0 (6,8)	28,4 (5,9)		
liczba pacjentów bez oceny parametru	Ogólna	1	0	0	0	bd.	bd.
EOS w pomiarze lokalnym, mediana (zakres) [liczba/µl]	Ogólna	371 (0–4494)	400 (0–2600)	370 (0–2690)	360 (0–3100)	535 (160–4550)	437 (154–2140)
	EOS ≥ 150/µl	410 (150–4494)	440 (150–2600)	435 (150–2690)	400 (150–3100)		
liczba pacjentów bez oceny parametru	Ogólna	7	6	4	6	bd.	bd.
EOS w pomiarze centralnym, mediana (zakres) [liczba/µl]	Ogólna	370 (0–4150)	350 (0–2260)	350 (0–3580)	325 (0–3110)	bd.	bd.
liczba pacjentów bez oceny parametru	Ogólna	11	9	12	16	bd.	bd.
FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [l]	Ogólna	1,771 (0,645)	1,759 (0,641)	1,660 (0,584)	1,680 (0,582)	1,931 (0,662)	1,754 (0,635)
	EOS ≥ 150/µl	1,759 (0,614)	1,720 (0,623)	1,600 (0,553)	1,665 (0,576)		

Kategoria	Populacja>	*CALIMA*		*SIROCCO*		*ZONDA*	
		PBO + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 440, $N_{EOS≥150/µl}$ = 315)	BEN Q8W + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 441, $N_{EOS≥150/µl}$ = 300)	PBO + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 407, $N_{EOS≥150/µl}$ = 306)	BEN Q8W + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 398, $N_{EOS≥150/µl}$ 325)	PBO + SoC^ (N = 75)	BEN Q8W + SoC^ (N = 73)
liczba pacjentów bez oceny parametru	Ogólna	6	1	7	1	bd.	bd.
FEV_1, średni % wartości należnej (SD)	Ogólna	58,00% (14,9)	57,90% (14,9)	56,6% (15,0)	56,1% (14,6)	62,0% (16,5)	59,0% (17,9)
	EOS ≥ 150/µl	55,6% (14,3)	55,6% (14,3)	55,1% (14,3)	55,6% (14,3)		
liczba pacjentów bez oceny parametru	Ogólna	6	1	7	1	bd.	bd.
FEV_1/FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD)	Ogólna	61 (13)	60 (13)	61 (13)	61 (13)	62 (13)	59 (12)
	EOS ≥ 150/µl	60 (12)	59 (13)	61 (13)	60 (12)		
liczba pacjentów bez oceny parametru	Ogólna	6	1	7	1	bd.	bd.
Odwracalność obturacji oskrzeli, mediana (zakres) [%]	Ogólna	20% (–18 do 814)	20% (–13 do 171)	20% (–26 do 154)	22% (–12 do 157)	16,4% (–5,4 do 93,4)	22,6% (–3,4 do 88,0)
	EOS ≥ 150/µl	19,5% (–18 do 133)	20% (–13 do 170,5)	22% (–8 do 154)	21% (–12 do 157)		
liczba pacjentów bez oceny parametru	Ogólna	13	8	26	23	bd.	bd.
Wynik w kwestionariuszu ACQ-6, średnia (SD)	Ogólna	2,69 (0,92	2,75 (0,93)	2,87 (0,94)	2,80 (0,88)	2,68 (0,95)	2,42 (1,21)
	EOS ≥ 150/µl	2,71 (0,92)	2,81 (0,93)	2,90 (0,96)	2,90 (0,96)		
Czas od diagnozy astmy, mediana (zakres) [lata]	Ogólna	16,2 (1,2–69,9)	16,8 (1,1–64,6)	14,2 (1,1–72,4)	14,4 (1,1–66,9)	10,5 (1,1–54,5)	16,3 (1,3–53,0)

Kategoria	Populacja>	*CALIMA*		*SIROCCO*		*ZONDA*	
		PBO + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 440, $N_{EOS≥150/µl}$ = 315)	BEN Q8W + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 441, $N_{EOS≥150/µl}$ = 300)	PBO + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 407, $N_{EOS≥150/µl}$ = 306)	BEN Q8W + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 398, $N_{EOS≥150/µl}$ 325)	PBO + SoC^ (N = 75)	BEN Q8W + SoC^ (N = 73)
	EOS ≥ 150/µl	18,3 (1,3–69,9)	16,7 (1,2–64,6)	14,2 (1,1–65,2)	14,8 (1,1–66,9)		
Liczba zaostrzeń astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	Ogólna	2,7 (1,6)	2,7 (1,4)	3,0 (1,8)	2,8 (1,5)	2,5 (1,8)	3,1 (2,8)
	EOS ≥ 150/µl	2,7 (1,5)	2,7 (1,2)	3,1 (1,9)	2,9 (1,55)		
w tym zaostrzenia wymagające wizyty na SOR, średnia (SD)	Ogólna	0,3 (1,2)	0,2 (0,7)	0,3 (0,8)	0,2 (0,8)	0,3 (0,8)	0,2 (0,7)
	EOS ≥ 150/µl	0,3 (1,3)	0,2 (0,6)	0,3 (0,8)	0,3 (0,8)		
liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające wizyty na SOR, n (%)	Ogólna	62 (14%)	56 (13%)	67 (16%)	53 (13%)	11 (15%)	7 (10%)
w tym zaostrzenia wymagające hospitalizacji, średnia (SD)	Ogólna	0,3 (0,8)	0,3 (0,7)	0,4 (0,8)	0,4 (0,8)	0,5 (0,7)	0,5 (1,1)
	EOS ≥ 150/µl	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)	0,4 (0,8)	0,4 (0,85)		
liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające hospitalizacji, n (%)	Ogólna	72 (16%)	78 (18%)	107 (26%)	100 (25%)	26 (35%)	20 (27%)
Łączny wynik oceny objawów astmy, średnia (SD)	Ogólna	2,71 (1,04)	2,79 (1,06)	2,68 (1,07)	2,70 (1,11)	2,43 (0,99)	2,34 (1,09)
	EOS ≥ 150/µl	2,67 (1,03)	2,79 (1,04)	2,72 (1,10)	2,72 (1,10)		
liczba pacjentów bez oceny parametru	Ogólna	1	2	0	3	bd.	bd.

Kategoria	Populacja>	*CALIMA*		*SIROCCO*		*ZONDA*	
		PBO + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 440, $N_{EOS≥150/µl}$ = 315)	BEN Q8W + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 441, $N_{EOS≥150/µl}$ = 300)	PBO + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 407, $N_{EOS≥150/µl}$ = 306)	BEN Q8W + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 398, $N_{EOS≥150/µl}$ 325)	PBO + SoC^ (N = 75)	BEN Q8W + SoC^ (N = 73)
Diagnoza alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, n (%)	Ogólna	248 (56%)	227 (51%)	220 (54%)	219 (55%)	30 (40%)	40 (55%)
	EOS ≥ 150/µl	177 (56%)	154 (51%)	168 (55%)	175 (54%)		
Obecność polipów nosa, n (%)	Ogólna	73 (17%)	65 (15%)	79 (19%)	74 (19%)	28 (37%)	20 (27%)
	EOS ≥ 150/µl	62 (20%)	58 (19%)	69 (23%)	70 (22%)		
Atopia (na podstawie testu Phadiatop), n (%)	Ogólna	286 (65%)	278 (63%)	230 (57%)	244 (61%)	37 (49%)	29 (40%)
Wcześniejsze leczenie omalizumabem, n (%)	Ogólna	14 (3%)	12 (3%)	31 (8%)	28 (7%)	8 (11%)	9 (12%)
liczba pacjentów bez oceny parametru	Ogólna	1	3	3	1	bd.	bd.
Wynik w kwestionariuszu AQLQ, średnia (SD)	Ogólna	3,96 (1,03)	3,85 (1,02)	3,90 (1,02)	3,94 (1,00)	4,11 (1,07)	4,44 (1,25)
	EOS ≥ 150/µl	3,96 (1,03)	3,86 (1,02)	3,89 (1,01)	3,90 (0,97)		
liczba pacjentów bez oceny parametru	Ogólna	13	13	15	17	bd.	bd.
Palący obecnie, n (%)	Ogólna	2 (<1%)	3 (<1%)	5 (1%)[@]	1 (<1%)[@]	0	0
Paczkolata, mediana (zakres)	Ogólna	5 (0–9)[&]	5 (0–45)[&]	5,0 (0–9)	5,0 (0–9)	6,0 (1–9)	5,0 (1–8)
	Ogólna	41 (9,3%)	44 (10,0%)	bd.	bd.	75 (100%)[$]	73 (100%)[$]

Kategoria	Populacja>	*CALIMA*		*SIROCCO*		*ZONDA*	
		PBO + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 440, $N_{EOS≥150/µl}$ = 315)	BEN Q8W + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 441, $N_{EOS≥150/µl}$ = 300)	PBO + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 407, $N_{EOS≥150/µl}$ = 306)	BEN Q8W + SoC^ ($N_{ogólna}$ = 398, $N_{EOS≥150/µl}$ 325)	PBO + SoC^ (N = 75)	BEN Q8W + SoC^ (N = 73)
Stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym, n (%)	EOS ≥ 150/µl	36 (11%)	29 (10%)	51 (17%)	62 (19%)		
dawka dzienna, średnia (zakres) [mg]	Ogólna	12,598 (2,50-50,00)	9,722 (0,60-40,00)	bd.	bd.	mediana (zakres): 10,0 (7,5-40,0) prednizonu/prednizolonu	mediana (zakres): 10,0 (7,5-40,0) prednizonu/prednizolonu

EOS – liczba eozynofili we krwi obwodowej, FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, FVC - natężona pojemność życiowa;
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
> populacja EOS ≥ 150/µl to populacja pacjentów w wieku ≥ 18 lat z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150/µl przyjmujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz β_2-agonistów;
^ liczebność populacji poszczególnych grup została podana odpowiednio dla populacji ogólnej oraz populacji z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150/µl. W badaniu *ZONDA* taka liczba eozynofili stanowiła kryterium włączenia do badania, stąd populacje te są w tej próbie tożsame;
$ wynika to z kryteriów włączenia do badania *ZONDA*;
# natywne ludy Hawajów lub inni rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku, Indianie Amerykańscy lub natywne ludy Alaski oraz inne;
@ palący obecnie lub palący w przeszłości w łącznym wymiarze co najmniej 10 paczkolat;
& dla palących obecnie i w przeszłości.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Charakterystyka populacji ogólnej była zbliżona do charakterystyki populacji pacjentów w wieku ≥ 18 lat przyjmującej wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz β_2-agonistów z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150/µl dla wszystkich dostępnych dla porównania parametrów w odpowiednich badaniach (poza właściwą dla definicji podgrupy liczbą eozynofili we krwi). W populacji ogólnej próby *CALIMA* było 2016 pacjentów przyjmujących umiarkowane dawki wziewnych glikokortykosteroidów.

Średnia wieku we wszystkich opisywanych grupach wynosiła około 50 lat. W ramach niniejszego raportu poszukiwane były dane dla populacji pacjentów dorosłych (w wieku ≥ 18 lat). Odpowiadali jej wszyscy chorzy w próbie *ZONDA* oraz blisko 95% chorych w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* (dodatkowo dane dla osób dorosłych z prób *CALIMA* i *SIROCCO* zostały opisane oddzielnie w publikacji *Goldman 2017*). Odsetek mężczyzn zawierał się w zakresie 34-40% we wszystkich analizowanych grupach, a zdecydowana większość pacjentów była rasy białej.

Mediana liczby eozynofili w krwi obwodowej mierzona w miejscowym laboratorium (będąca jednym z kryteriów stratyfikacji) wynosiła od 360/µl do 400/µl w grupach prób *CALIMA* i *SIROCCO*, a w podgrupach z liczbą eozynofili ≥ 150/µl oraz w badaniu *ZONDA* od 400/µl do 535/µl. Średnia wartość wskaźnika FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wynosiła w poszczególnych grupach od 1,600 l do 1,771 l, poza grupą PBO + SoC badania *ZONDA*, gdzie średnia natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa wyniosła 1,931 l (SD: 0,662). Stanowiło to w poszczególnych grupach od 55,1% do 62,0% wartości należnej dla tego wskaźnika. Wskaźnik FEV_1/FVC był w opisywanych grupach zbliżony do 60%, a mediana odwracalności oskrzeli wynosiła około 20%.

Do ocenianych badań włączono pacjentów, u których mediana czasu od diagnozy astmy w odpowiednich grupach wynosiła od 10,5 do 18,3 lat. W ciągu roku przed badaniem chorzy przeszli średnio od 2,5 do 3,1 zaostrzeń astmy, w tym ok. 0,3 wymagające wizyty na SOR i ok. 0,4 wymagające hospitalizacji. Łączny wynik oceny objawów astmy wynosił wyjściowo w grupach badań *CALIMA* i *SIROCCO* średnio ok. 2,7, a w próbie *ZONDA* 2,43 (SD: 0,99) w grupie PBO + SoC i 2,34 (SD: 1,09) u chorych przydzielonych do grupy BEN Q8W + SoC.

Mniej więcej połowa pacjentów w wyróżnionych grupach miało zdiagnozowane współistniejące alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, a u blisko 1/5 pacjentów stwierdzono obecność polipów nosa. Atopię wykryto u ok. 60% chorych z grup badań *CALIMA* i *SIROCCO* i u blisko połowy w grupach próby *ZONDA*.

Jedyni pojedynczy pacjenci byli palący (żaden w badaniu *ZONDA*). 3% pacjentów z przydzielonych grup badania *CALIMA* było wcześniej leczonych omalizumabem, w pozostałych dwóch badaniach odsetek ten był bliski 10%.

Doustne glikokortykosteroidy przyjmowali wszyscy chorzy w badaniu *ZONDA* (było to wymagane w kryteriach włączenia do badania). W próbie *CALIMA* stosowało je około 10% pacjentów, a w próbie *SIROCCO* odpowiednio 17% i 19% chorych (w podgrupie EOS ≥ 150/µl), a dawki były bliskie 10 mg dziennie (brak danych dla dawek w badaniu *SIROCCO*).

7.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka populacji podgrup populacji włączonych badań z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl i < 300/µl

Dane dotyczące charakterystyki chorych w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* dla populacji przyjmujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz β_2-agonistów z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl i < 300/µl zebrano w tabeli poniżej (w dostępnych publikacjach nie odnaleziono charakterystyki analogicznych populacji w próbie *ZONDA*, podano jednak, że w badaniu uczestniczyło 10, 12 i 11 pacjentów z eozynofilią 150/299/µl odpowiednio w grupach BEN Q4W + SoC, BEN Q8W + SoC i PBO + SoC).

Tabela 73 Charakterystyka populacji badań *CALIMA* i *SIROCCO* w podziale na populację z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl i < 300/µl (*FitzGerald 2016*, *Bleecker 2016*).

Kategoria	Populacja	*CALIMA*		*SIROCCO*	
		PBO + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 248, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 122)	BEN Q8W + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 239, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 125)	PBO + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 267, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 140)	BEN Q8W + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 267, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 131)
Wiek, średnia (SD) [lata]	EOS ≥ 300/µl	48,5 (14,1)	49,6 (13,0)	48,6 (14,7)	47,6 (14,6)
	EOS < 300/µl	52,4 (14,4)	51,1 (13,8)	49,0 (15,3)	47,8 (14,3)
12-17 lat, n (%)	EOS ≥ 300/µl	7 (3%)	6 (3%)	12 (4%)	10 (4%)
	EOS < 300/µl	5 (4%)	4 (3%)	11 (8%)	9 (7%)
18-75 lat, n (%)	EOS ≥ 300/µl	241 (97%)	233 (97%)	255 (96%)	257 (96%)
	EOS < 300/µl	117 (96%)	121 (97%)	129 (92%)	122 (93%)
Płeć męska, n (%)	EOS ≥ 300/µl	103 (42%)	101 (42%)	87 (33%)	93 (35%)
	EOS < 300/µl	46 (38%)	38 (30%)	51 (36%)	53 (40%)
Rasa, n (%)					
biała	EOS ≥ 300/µl	213 (86%)	203 (85%)	191 (72%)	192 (72%)
	EOS < 300/µl	108 (89%)	107 (86%)	111 (79%)	95 (73%)
czarna lub Afro-amerykanie	EOS ≥ 300/µl	8 (3%)	8 (3%)	10 (4%)	10 (4%)
	EOS < 300/µl	4 (3%)	5 (4%)	6 (4%)	5 (4%)

Kategoria	Populacja	*CALIMA*		*SIROCCO*	
		PBO + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 248, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 122)	BEN Q8W + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 239, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 125)	PBO + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 267, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 140)	BEN Q8W + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 267, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 131)
azjatycka	EOS ≥ 300/µl	27 (11%)	28 (12%)	36 (13%)	35 (13%)
	EOS < 300/µl	10 (8%)	12 (10%)	14 (10%)	15 (11%)
inna^	EOS ≥ 300/µl	0	0	30 (11%)	30 (11%)
	EOS < 300/µl	0	1 (<1%)	9 (6%)	16 (12%)
Grupa etniczna, n (%)					
hiszpańska lub latynoska	EOS ≥ 300/µl	52 (21%)	52 (22%)	57 (21%)	52 (19%)
	EOS < 300/µl	22 (18%)	27 (22%)	20 (14%)	28 (21%)
inna	EOS ≥ 300/µl	196 (79%)	187 (78%)	210 (79%)	215 (81%)
	EOS < 300/µl	100 (82%)	98 (78%)	120 (86%)	103 (79%)
BMI, średnia (SD)	EOS ≥ 300/µl	29,0 (6,1)	28,6 (6,1)	28,7 (7,0)	27,7 (6,1)
	EOS < 300/µl	29,7 (7,4)	29,8 (7,2)	29,3 (7,1)	29,3 (6,2)
bd. (n)	EOS ≥ 300/µl	0	0	0	0
	EOS < 300/µl	1	0	0	0
EOS w pomiarze lokalnym, mediana (zakres) [liczba/µl]	EOS ≥ 300/µl	510 (300–4494)	500 (300–2600)	500 (300–2690)	500 (300–3100)
	EOS < 300/µl	190 (0–298)	180 (0–295)	130 (0–290)	180 (0–290)
bd. (n)	EOS ≥ 300/µl	1	3	3	4
	EOS < 300/µl	2	2	1	2
EOS w pomiarze centralnym, mediana (zakres) [liczba/µl]	EOS ≥ 300/µl	490 (30–4150)	475 (10–2260)	480 (70–2220)	460 (10–3110)
	EOS < 300/µl	170 (0–700)	140 (0–440)	130 (0–3580)	150 (0–460)
bd. (n)	EOS ≥ 300/µl	8	5	9	10
	EOS < 300/µl	3	2	3	6
FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [l]	EOS ≥ 300/µl	1,815 (0,648)	1,758 (0,622)	1,654 (0,580)	1,660 (0,574)
	EOS < 300/µl	1,639 (0,615)	1,665 (0,616)	1,672 (0,594)	1,721 (0,597)
FEV_1, średni % wartości należnej (SD) [%]	EOS ≥ 300/µl	58,20% (13,9)	57,00% (14,2)	56,4% (14,6)	55,5% (14,6)
	EOS < 300/µl	56,10% (16,3)	56,70% (15,2)	57,0% (15,7)	57,3% (14,7)
bd. (n)	EOS ≥ 300/µl	3	0	5	1
	EOS < 300/µl	3	1	2	0
FEV_1/FVC przed podaniem leku	EOS ≥ 300/µl	60 (12)	60 (13)	61 (13)	60 (13)

Kategoria	Populacja	*CALIMA*		*SIROCCO*	
		PBO + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 248, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 122)	BEN Q8W + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 239, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 125)	PBO + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 267, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 140)	BEN Q8W + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 267, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 131)
rozszerzającego oskrzela, średnia (SD)	EOS < 300/µl	60 (13)	60 (14)	62 (13)	62 (14)
bd. (n)	EOS ≥ 300/µl	3	0	5	1
	EOS < 300/µl	3	1	2	0
Odwracalność obturacji oskrzeli, mediana (zakres) [%]	EOS ≥ 300/µl	20% (–9 do 133)	20% (–13 do 171)	20% (–26 do 154)	21% (–10 do 157)
	EOS < 300/µl	18% (–18 do 814)	18% (–10 do 154)	20% (–7 do 138)	22% (–12 do 134)
bd. (n)	EOS ≥ 300/µl	5	3	16	14
	EOS < 300/µl	7	4	10	9
Wynik w kwestionariuszu ACQ-6, średnia (SD)	EOS ≥ 300/µl	2,75 (0,94)	2,80 (0,95)	2,90 (0,95)	2,81 (0,89)
	EOS < 300/µl	2,68 (0,89)	2,87 (0,96)	2,82 (0,93)	2,78 (0,85)
Czas od diagnozy astmy, mediana (zakres) [lata]	EOS ≥ 300/µl	17,0 (1,3–69,9)	16,1 (1,2–58,2)	13,4 (1,1–65,2)	14,6 (1,1–66,9)
	EOS < 300/µl	16,3 (1,2–64,9)	18,3 (1,1–64,6)	16,8 (1,1–72,4)	14,0 (1,2–58,8)
Liczba zaostrzeń astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	EOS ≥ 300/µl	2,8 (1,7)	2,7 (1,3)	3,1 (2,0)	2,8 (1,5)
	EOS < 300/µl	2,7 (1,9)	2,7 (1,7)	2,7 (1,5)	2,6 (1,3)
w tym zaostrzenia wymagające wizyty na SOR, średnia (SD)	EOS ≥ 300/µl	0,4 (1,4)	0,2 (0,6)	0,3 (0,8)	0,3 (0,9)
	EOS < 300/µl	0,2 (0,8)	0,2 (0,6)	0,2 (0,8)	0,2 (0,6)
liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające wizyty na SOR, n (%)	EOS ≥ 300/µl	36 (15%)	31 (13%)	48 (18%)	40 (15%)
	EOS < 300/µl	18 (15%)	13 (10%)	19 (14%)	13 (10%)
w tym zaostrzenia wymagające hospitalizacji, średnia (SD)	EOS ≥ 300/µl	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)	0,4 (0,8)	0,4 (0,9)
	EOS < 300/µl	0,3 (1.0)	0,2 (0,6)	0,4 (0,8)	0,3 (0,8)
liczba pacjentów, u których	EOS ≥ 300/µl	44 (18%)	43 (18%)	67 (25%)	71 (27%)

Kategoria	Populacja	*CALIMA*		*SIROCCO*	
		PBO + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 248, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 122)	BEN Q8W + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 239, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 125)	PBO + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 267, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 140)	BEN Q8W + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 267, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 131)
wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające hospitalizacji, n (%)	EOS < 300/µl	21 (17%)	18 (14%)	40 (29%)	29 (22%)
Łączny wynik oceny objawów astmy, średnia (SD)	EOS ≥ 300/µl	2,71 (1,06)	2,76 (1,06)	2,74 (1,08)	2,68 (1,09)
	EOS < 300/µl	2,69 (1,02)	2,87 (1,06)	2,57 (1,07)	2,73 (1,14)
bd. (n)	EOS ≥ 300/µl	1	1	0	2
	EOS < 300/µl	0	1	0	1
Diagnoza alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, n (%)	EOS ≥ 300/µl	147 (59%)	125 (52%)	156 (58%)	150 (56%)
	EOS < 300/µl	59 (48%)	58 (46%)	64 (46%)	69 (53%)
Obecność polipów nosa, n (%)	EOS ≥ 300/µl	55 (22%)	53 (22%)	62 (23%)	62 (23%)
	EOS < 300/µl	12 (10%)	8 (6%)	17 (12%)	12 (9%)
Atopia (na podstawie testu Phadiatop), n (%)	EOS ≥ 300/µl	164 (66%)	149 (62%)	152 (57%)	169 (63%)
	EOS < 300/µl	69 (57%)	75 (60%)	78 (56%)	75 (57%)
Wcześniejsze leczenie omalizumabem, n (%)	EOS ≥ 300/µl	9 (4%)	7 (3%)	22 (8%)	18 (7%)
	EOS < 300/µl	5 (4%)	3 (2%)	9 (6%)	10 (8%)
bd. (n)	EOS ≥ 300/µl	0	2	2	1
	EOS < 300/µl	1	1	1	0
Wynik w kwestionariuszu AQLQ, średnia (SD)	EOS ≥ 300/µl	3,93 (1,04)	3,87 (1,05)	3,87 (0,99)	3,93 (0,97)
	EOS < 300/µl	4,03 (1,01)	3,82 (0,97)	3,97 (1,07)	3,97 (1,04)
bd. (n)	EOS ≥ 300/µl	8	7	12	12
	EOS < 300/µl	2	2	3	5
Palący, n (%)	EOS ≥ 300/µl	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)@	1 (<1%)@
	EOS < 300/µl	0	1 (<1%)	4 (3%)@	0@
Paczkolata, mediana (zakres)	EOS ≥ 300/µl	4 (0–9)&	4,5 (0–45) &	5,0 (0–9)	5,0 (0–9)
	EOS < 300/µl	5 (0–9) &	5 (0–9) &	5,0 (0–9)	5,0 (0–9)
Przyjmowanie doustnych glikokortykosteroidów, n (%)	EOS ≥ 300/µl	28 (11,3%)	25 (10,5%)	bd.	bd.

Kategoria	Populacja	*CALIMA*		*SIROCCO*	
		PBO + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 248, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 122)	BEN Q8W + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 239, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 125)	PBO + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 267, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 140)	BEN Q8W + SoC# ($N_{EOS \geq 300/\mu l}$ = 267, $N_{EOS < 300/\mu l}$ = 131)
dawka dzienna, średnia (zakres) [mg]	EOS ≥ 300/µl	14,370 (2,50-50,00)	8,340 (2,00-25,00)	bd.	bd.

EOS – liczba eozynofili we krwi obwodowej, FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, FVC - natężona pojemność życiowa;
liczebność grup podano odpowiednio dla podgrup z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl i < 300/µl;
^ natywne ludy Hawajów lub inni rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku, Indianie Amerykańscy lub natywne ludy Alaski oraz inne;
@ palący obecnie lub palący w przeszłości w łącznym wymiarze co najmniej 10 paczkolat;
& dla palących obecnie i w przeszłości.

Dla większości analizowanych parametrów odpowiednie podgrupy z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl i < 300/µl były zbliżone do siebie pod względem wyjściowej charakterystyki.

Pacjenci wszystkich grup byli w wieku średnio ok. 50 lat, a znaczna większość miała 18 lat lub więcej. Mężczyźni stanowili od 30 do 42% badanych grup, a przeważająca większość chorych była rasy białej.

Mediana liczby eozynofili we krwi według pomiaru w miejscowym laboratorium wyniosła ok. 500/µl w podgrupach z EOS ≥ 300/µl, a w tych z EOS < 300/µl wynosiła od 130/µl do 190/µl w poszczególnych grupach. Średnia wartość wskaźnika FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wynosiła w analizowanych grupach od 1,539 l do 1,815 l, co stanowiło między 55,5% i 58,2% wartości należnej. Wartość wskaźnika FEV_1/FVC wynosiła z kolei we wszystkich podgrupach średnio blisko 60%, a mediana odwracalności obturacji oskrzeli ok. 20%.

Pacjenci przydzieleni do poszczególnych podgrup mieli astmę zdiagnozowaną od 14,0 do 18,3 lat (mediana) przed rekrutacją, a w roku poprzedzającym przystąpienie do badania przeszli średnio od 2,6 do 3,1 zaostrzeń astmy (w tym od 0,2 do 0,4 wymagających hospitalizacji). Średni wyjściowy łączny wynik oceny objawów astmy wynosił od 2,57 (SD: 1,07) w grupie PBO + SoC próby *SIROCCO* do 2,87 (SD: 1,06) w grupie BEN Q8W + SoC badania *CALIMA*.

Około połowa pacjentów miała zdiagnozowane współistniejące alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Częstość występowania polipów nosa zależała od liczby eozynofili w krwi obwodowej: w podgrupach z EOS ≥ 300/µl wynosiła ponad 20%, a w tych z EOS < 300/µl około 10%.

Liczba pacjentów leczonych w przeszłości omalizumabem zawierała się między 2% a 8% liczebności poszczególnych podgrup. W badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* jedynie pojedynczy chorzy palili papierosy.

Doustne glikokortykosteroidy przyjmowało ponad 10% pacjentów w badaniu *CALIMA*, a ich średnia dzienna dawka wynosiła 14,370 mg w grupie PBO + SoC i 8,340 mg w grupie BEN Q8W + SoC. Brak jest analogicznych danych dla próby *SIROCCO*.

7.2.2.3 Wyjściowa charakterystyka w połączonej populacji badań *CALIMA* i *SIROCCO*

Dane dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów z badań *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy otrzymywali wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów oraz jakąkolwiek terapię badaną, niezależnie od przestrzegania protokołu badania, i kontynuowali udział w próbie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74. Dane dotyczące wyjściowej charakterystyki połączonej populacji pacjentów z badań *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy otrzymywali wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów oraz jakąkolwiek terapię badaną, niezależnie od przestrzegania protokołu badania (*Bleecker 2018*, *Mathur 2020*).

Kategoria	PBO + SoC, N = 777	BEN Q8W + SoC, N = 762
Wiek, średnia (SD) [lata]	49,2 (14,6)	48,8 (14,0)
Płeć męska, n (%)	287 (37%)	285 (37%)
Etniczność, n (%)		
rasa biała	623 (80%)	597 (78%)
rasa czarna lub Afroamerykanie	28 (4%)	28 (4%)
azjatycka	87 (11%)	90 (12%)
inna#	39 (5%)	47 (6%)
BMI^, średnia (SD)	29,1 (6,8)	28,6 (6,3)
EOS^, mediana (zakres) [liczba/µl]	375 (0–4494)	380 (0–3100)
FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela^, średnia (SD) [l]	1,71 (0,61)	1,70 (0,60)
FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela^, średni % wartości należnej (SD)	57,0 (14,9)	56,5 (14,6)
FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela^, mediana % wartości należnej (zakres)	58,3 (12,5–110,0)	57,6 (16,8–89,0)
FEV_1/FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela^, średnia (SD)	61 (13)	60 (13)
Odwracalność obturacji oskrzeli^, mediana (zakres) [%]	20 (-26 do 814)	21 (-13 do 171)

Kategoria	PBO + SoC, N = 777	BEN Q8W + SoC, N = 762
FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela^, mediana % wartości należnej (SD)	75,6 (19,2–122,4)	76,1 (33,4–143,1)
FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela^, mediana % wartości należnej (zakres)	71,5 (22,6–133,8)	71,7 (22,3–162,3)
FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela^, mediana % wartości należnej (SD)	75,6 (19,2–122,4)	76,1 (33,4–143,1)
FEV_1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela^, średnia (SD) [&]	65,7 (13,5)	65,3 (13,6)
Czas od diagnozy astmy, mediana (zakres) [lata]	15,5 (1,1–72,4)	15,2 (1,1–66,9)
Wiek w momencie diagnozy astmy, mediana (zakres) [lata]	31,6 (0,0–72,4)	32,0 (0,0–72,0)
Liczba zaostrzeń astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, mediana [zakres]	2,0 (2,0–20,0)	2,0 (1,0–15,0)
Łączny wynik oceny objawów astmy^, średnia (SD)	2,7 (1,1)	2,7 (1,1)
Wynik w kwestionariuszu ACQ-6, średnia (SD)	2,8 (0,9)	2,8 (0,9)
Wynik w kwestionariuszu AQLQ^, średnia (SD)	3,9 (1,0)	3,9 (1,0)
Obecność polipów nosa, n (%)	146 (19%)	135 (18%)
Atopia, n (%)	463 (60%)	468 (61%)
Stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym, n (%)	109 (14%)	110 (14%)

EOS – liczba eozynofili we krwi obwodowej, FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, FVC - natężona pojemność życiowa;
[#] natywne ludy Hawajów lub inni rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku, Indianie Amerykańscy lub natywne ludy Alaski oraz inne;
^ dla tych parametrów dane nie były dostępne dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;
[&] w suplemencie publikacji *Mathur 2020* dane dla tego punktu końcowego opisano jako medianę i zakres wartości, jednak sposób podania (pojedyncza wartość w nawiasie) odpowiadał średniej z odchyleniem standardowym, z czego wynika opis w tabeli powyżej.

Średnia wieku w obu grupach wynosiła ok. 49 lat, a prawie 40% analizowanej populacji było płci męskiej. Zdecydowaną większość (ok. 80%) stanowili pacjenci rasy białej. Mediana liczby eozynofili we krwi wynosiła 370/µl i 385/µl odpowiednio w grupach PBO + SoC i BEN Q8W + SoC. Wartość FEV_1 wynosiła średnio ok. 1,7 l przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, co odpowiadało średnio ok. 57% wartości należnej w obu grupach. Wskaźnik FEV_1/FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wynosił ok. 60%. Mediana odwracalności obturacji oskrzeli wynosiła 20% (zakres: -26 do 814) w grupie PBO + SoC i 21% (zakres: -13 do 171) w grupie BEN Q8W + SoC.

Pacjenci w obu grupach mieli astmę zdiagnozowaną ponad 15 lat (mediana) przed badaniem, a mediana wieku w momencie diagnozy wynosiła ok 32 lata. W ciągu roku przed badaniem mediana liczby zaostrzeń astmy wynosiła 2. Łączny wynik oceny objawów astmy wynosił 2,7 (SD: 1,1) w obu grupach, a wynik w kwestionariuszu ACQ-6 2,8 (SD: 0,9). W obu wyróżnionych grupach u prawie 20% pacjentów stwierdzono obecność polipów nosa, a u ok. 60% atopię. 14% pacjentów w obu grupach stosowało doustnie glikokortykosteroidy.

7.2.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia przedstawione w projekcie wnioskowanego poszerzenia programu lekowego oraz te wyszczególnione we włączonych badaniach klinicznych (*CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA*), w celu określenia wiarygodności zewnętrznej badań.

Tabela 75. Ocena zgodności populacji badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* z wnioskowanym programem lekowym

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
Kryteria włączenia związane z chorobą			
Diagnoza astmy, stosowane leczenie przeciwastmatyczne oraz występowanie zaostrzeń choroby			
[redacted]	▪ pacjenci w **wieku 12-75 lat** z astmą wymagającą leczenia **umiarkowaną do wysokiej** (odpowiednik dawki > 250 µg flutykazonu dziennie) dawki **wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałającym β_2-agonistą** (LABA) przez co najmniej 12 miesięcy przed rekrutacją ▪ udokumentowana historia leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami i długodziałającym β_2-agonistą z lub bez doustnych glikokortykosteroidów przez co najmniej 3 miesiące przed rekrutacją do badania: ▪ wziewny glikokortykosteroid w dawce ≥ 500 µg flutykazonu dziennie, a w przypadku preparatów złożonych glikokortykosteroidu z długodziałającym β_2-agonistą kryterium to spełniała dawka podtrzymująca o średniej sile działania akceptowana w miejscowej praktyce (*CALIMA*); ▪ wziewny glikokortykosteroid w dawce ≥ 500 µg (pacjenci w wieku 12-17 lat)/> 500 µg (pacjenci w wieku ≥18 lat). W przypadku preparatów złożonych glikokortykosteroidu z długodziałającym β_2-agonistą kryterium to spełniała dawka podtrzymująca o średniej sile działania akceptowana w miejscowej praktyce (pacjenci w wieku 12-17 lat)/najwyższa dawka podtrzymująca akceptowana w miejscowej praktyce (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) (*SIROCCO*)	▪ pacjenci w **wieku 18-75** lat ze zdiagnozowaną astmą wymagająca leczenia umiarkowaną (odpowiednik dawki > 250 µg flutykazonu dziennie) do wysokiej (odpowiednik dawki > 500 µg flutykazonu dziennie) dawki wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałającym β2-agonistą (LABA) przez co najmniej 12 miesięcy przed rekrutacją ▪ **liczba eozynofili we krwi ≥ 150/µl** ▪ udokumentowana historia leczenia **wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałającym β_2-agonistą** przez co najmniej 6 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach badania (wziewny glikokortykosteroid w dawce odpowiadającej co najmniej 500 µg flutykazonu dziennie lub w przypadku preparatów złożonych glikokortykosteroid w maksymalnej dawce stosowanej w miejscowej praktyce klinicznej) ▪ **przewlekła terapia doustnym prednizonem lub prednizolonem** przez co najmniej 6 miesięcy bez przerwy przed pierwszą wizytą w ramach badania, dawka musiała być stabilna przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją (dawki: 7,5-40 mg dziennie). W przypadku, gdy pacjent przyjmował wcześniej inny glikokortykosteroid doustny, wymagana była zgoda na jego zmianę na prednizon lub prednizolon na czas trwania badania.	Zarówno w projekcie programu, jak i w analizowanych próbach kryterium włączenia stanowi ciężka astma eozynofilowa. We wnioskowanym programie lekowym, jak i w badaniu *ZONDA* uwzględniani są pacjenci **dorośli**, podczas, gdy w próbach *CALIMA* i *SIROCCO* włączani byli także chorzy w wieku 12-17 lat (dostępna jest jednak publikacja tylko z wynikami wśród podgrupy osób dorosłych). We wnioskowanym programie lekowym wymogiem włączenia jest [redacted] – należy jednak zaznaczyć, że jest to podgrupa, o którą poszerzeniu ulega obecny program lekowy, zatem nie należy oczekiwać prób klinicznych kierowanych bezpośrednio na tę populację. W *CALIMA* i *SIROCCO* nie zdefiniowano w kryteriach włączenia wymaganych wartości eozynofilii, o którą ma zostać poszerzony dotychczasowy program lekowy, jak i wymogów odnośnie przewlekłego stosowania OCS. Ogółem odsetek chorych z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150 komórek/µl i stosujących OCS wynosił ok. 11% w badaniu *CALIMA* i ok. 18% w próbie *SIROCCO* (część z nich będzie zatem spełniała oba kryteria włączenia przyjęte w programie). Ponadto dostępne są z tych
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
[redacted]	▪ dozwolone były dodatkowe leki stosowane w leczeniu kontrolującym astmy według miejscowej praktyki klinicznej, jeśli były używane przez co najmniej 30 dni przed rekrutacją do badania ▪ co najmniej **2 epizody zaostrzenia** astmy, wymagające użycia glikokortykosteroidu ogólnoustrojowo lub czasowego zwiększenia dawki doustnego glikokortykosteroidu stosowanej przez pacjenta w leczeniu podtrzymującym, w ciągu 12 miesięcy przed rekrutacją	▪ osiągnięcie zoptymalizowanej dawki doustnych glikokortykosteroidów co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją ▪ podczas etapu *run-in* nie mogły być włączone nowe dodatkowe leki kontrolujące astmę (poza leczeniem zaostrzeń w etapie skryningu lub *run-in*/optymalizacji dawki) ▪ **co najmniej jedno udokumentowane zaostrzenie astmy** w ciągu 12 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu	badań wyniki w podgrupach chorych z poszukiwaną wartością eozynofilii i stosujących OCS. Z kolei w badaniu *ZONDA* określono, że włączano pacjentów z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl, ale jednocześnie wszyscy ci chorzy stosowali OCS – jest to zatem populacja szersza niż odnosząca się do poszerzenia programu lekowego, gdyż obejmuje także wartość eozynofili we krwi > 350/µl (w dodatku chorzy z taką wartością eozynofilii i jednocześnie otrzymujący OCS będą również węższą populacją niż ta w obowiązującym programem lekowym, gdzie wymogiem jest eozynofilia ≥ 350 komórek/µl bez wymogu przewlekłego stosowania OCS). W proponowanym poszerzeniu programu lekowego uwzględnieni są pacjenci stosujący przewlekle doustne glikokortykosteroidy (co najmniej 6 miesięcy w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie lub w ciągu ostatnich 3 miesięcy bezpośrednio przed włączeniem do programu), co jest zgodne z kryteriami włączenia badania *ZONDA* (w programie wymagano dawki ≥ 5 mg, natomiast w próbie jej zakres mógł się wahać od 7,5 do 40 mg dziennie). Zarówno w proponowanym programie lekowym jak i we włączonych badaniach wymagane było stosowanie **wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów** – lub dostępne były wyniki w takich podgrupach- (w programie w dawce > 1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
			aktualnymi wytycznymi GINA, a w badaniach wziewny glikokortykosteroid w dawce ≥ 500 µg flutykazonu dziennie lub w przypadku preparatów złożonych glikokortykosteroid w maksymalnej dawce stosowanej w miejscowej praktyce klinicznej) w skojarzeniu z dodatkowym lekiem kontrolującym astmę, przy czym w uwzględnionych próbach musiał to być długodziałający β_2-agonista (dozwolone było stosowanie dodatkowo innych leków kontrolujących astmę). Kryteria dotyczące występowania **zaostrzeń astmy** są zgodne między programem lekowym, a badaniami *CALIMA* i *SIROCCO* (co najmniej 2 zaostrzenia o zbieżnej definicji w ciągu roku przed włączeniem). W próbie *ZONDA* wymagane było co najmniej jedno zaostrzenie w ciągu poprzedzających 12 miesięcy (pacjenci, u których w tym okresie wystąpiło dokładnie 1 zaostrzenie stanowili około 1/3 populacji). Przeprowadzone analizy wrażliwości dla głównego punktu końcowego tego badania (zmniejszenia dawki przyjmowanych doustnie glikokortykosteroidów) dla podgrup wyróżnionych ze względu liczby zaostrzeń w poprzedzającym roku były zgodne pod względem kierunku efektu z analizą główną.
	Wskaźniki kontroli choroby i czynności płuc		
[redacted]	▪ udokumentowana odwracalność obturacji oskrzeli zdefiniowana jako wzrost FEV_1 o ≥ 12% i ≥ 200 ml w ciągu 12 miesięcy przed rekrutacją	▪ Udokumentowana astma: ○ odwracalność obturacji oskrzeli zdefiniowana jako wzrost FEV_1 o ≥ 12% i ≥ 200 ml	Zarówno w proponowanym poszerzeniu programu lekowego jak i we włączonych badaniach uwzględniono kryteria dotyczące niedostatecznej kontroli astmy oraz zaburzonej czynności płuc. W programie lekowym
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
[redacted]	▪ FEV_1 < 80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela(< 90% u pacjentów w wieku 12-17 lat) w czasie skryningu ▪ wynik kontroli astmy ≥ 1,5 według kwestionariusza ACQ-6 ▪ wystąpienie w ciągu 7 dni przed randomizacją co najmniej jednego z kryteriów: o > 2 dni z wynikiem oceny objawów dziennych lub nocnych ≥ 1; o konieczność użycia doraźnie krótko działającego β_2-agonisty w ciągu > 2 dni; o ≥ 1 przebudzenie w nocy z powodu astmy; o FEV_1 < 80% wartości należnej (< 90% w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w dniu randomizacji	po podaniu leku rozszerzającego oskrzela lub o udokumentowana odwracalność obturacji oskrzeli w ciągu 24 miesięcy przed 1. wizytą w ramach badania lub o nadreaktywność dróg oddechowych (stężenie PC_{20} FEV_1 metacholiny ≤ 9 mg/ml) udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub o zmienność przepływu powietrza oceniana przy pomocy parametru FEV_1 ≥ 20% pomiędzy 2 kolejnymi wizytami udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją ▪ poranne FEV_1 < 80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela ▪ pacjenci po udokumentowanym niepowodzeniu w redukcji dawki przyjmowanych doustnie glikokortykosteroidów w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach badania nie będą musieli uczestniczyć w fazie optymalizacji dawki leku podczas etapu *run-in*. Niepowodzenie w redukcji dawki przyjmowanych doustnie glikokortykosteroidów definiuje się jako te próby zmniejszenia dawki, których rezultatem było udokumentowane pogorszenie stanu klinicznego lub pogorszona czynność płuc związana z astmą, określona jako:	wymagano wartości wskaźnika FEV_1 < 80% oraz wyników w kwestionariuszach ACQ-6 > 1,5 i AQLQ < 5,0 punktów. We włączonych badaniach zastosowano takie same kryteria dla osób dorosłych dotyczące wskaźnika FEV_1 oraz wyniku w kwestionariuszu ACQ-6, jednak nie określono kryterium dotyczącego kwestionariusza AQLQ. Wyjściowy średni wynik w kwestionariuszu AQLQ w populacjach prób *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* wyniósł ok. 4. Dodatkowo w badaniach tych zastosowano bardziej szczegółowe kryteria dotyczące czynności płuc. W próbach *CALIMA* i *SIROCCO* kryteria włączenia obejmowały również występowanie objawów astmy w ciągu tygodnia przed randomizacją. Z kolei w badaniu *ZONDA* u pacjentów musiało wystąpić niepowodzenie w próbie redukcji dawki doustnych glikokortykosteroidów w okresie pół roku przed badaniem. Kryteriów tych nie ma w proponowanym programie lekowym.
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
		○ FEV_1 < 80% wartości wyjściowej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela; ○ poranne PEF < 80% wartości wyjściowej; ○ zwiększenie liczby przebudzeń w nocy o > 50% wartości wyjściowej; ○ częstość stosowania albuterolu/salbutamolu o > 4 wziewy/dzień więcej od średniej częstości wyjściowej; ○ konieczność czasowego znacznego zwiększenia dawki prednizonu/prednizolonu z powodu zaostrzenia astmy sprowokowanym próbą redukcji dawki glikokortykosteroidów	
Inne kryteria włączenia			
nie opisano	▪ masa ciała ≥ 40 kg ▪ kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego oraz używanie skutecznej antykoncepcji od momentu rekrutacji do 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku ▪ aktywni seksualnie mężczyźni: używanie antykoncepcji (prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym) od momentu przyjęcia pierwszej dawki badanego leku do 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku ▪ używanie leków kontrolujących astmę zgodne z zaleceniami w co najmniej 70% podczas etapu *run-in*	▪ masa ciała ≥ 40 kg ▪ kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego oraz używanie skutecznej antykoncepcji od momentu rekrutacji do 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku ▪ aktywni seksualnie mężczyźni: używanie antykoncepcji (prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym) od momentu przyjęcia pierwszej dawki badanego leku do 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku ▪ stosowanie się do zaleceń dotyczących przyjmowania leków kontrolujących astmę (wziewnych glikokortykosteroidów oraz długodziałających	We włączonych badaniach zastosowano dodatkowe kryterium masy ciała, którego nie ma w programie lekowym. Pozostałe kryteria dotyczyły stosowania skutecznej antykoncepcji (ciąża jest kryterium wykluczenia również w programie lekowym) oraz wymaganego stopnia przestrzegania protokołu odpowiedniego badania: właściwego stosowania leków, oceny punktów końcowych i znajomości technik spirometrii.
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
	na podstawie prowadzonego Dziennika Astmy (*Asthma Daily Diary*) ▪ wypełnienie co najmniej 80% wymaganych elektronicznych ocen punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (ePROs, z ang. *electronic patient-reported outcomes*) (zdefiniowane jako wypełnienie prowadzonego Dziennika Astmy dla dowolnych 8 poranków lub dowolnych 8 wieczorów w ciągu ostatnich 10 dni etapu *run-in*) ▪ umiejętność prawidłowego użytkowania inhalatora, pikflometru i technik spirometrii	β_2-agonistów) w co najmniej 70% na podstawie prowadzonego Dziennika Astmy (*Asthma Daily Diary*) ▪ wypełnienie co najmniej 70% prowadzonego Dziennika Astmy (*Asthma Daily Diary*), tj. 10 z 14 dni	
	Kryteria wykluczenia		
[redacted]	▪ tylko *CALIMA*: klinicznie istotne zaostrzenie astmy (w ocenie badacza), w tym wymagające użycia doustnych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki stosowanej w leczeniu podtrzymującym, w ciągu 14 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ klinicznie istotna choroba płuc inna niż astma (np. aktywne zakażenie płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozstrzenie oskrzeli, włóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji otyłych, nowotwór złośliwy płuca, niedobór alfa-1 antytrypsyny, pierwotna dyskineza rzęsek) lub choroba płucna lub	▪ klinicznie istotne zaostrzenie astmy (w ocenie badacza), w tym wymagające użycia doustnych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki stosowanej w leczeniu podtrzymującym, w ciągu 2 tygodni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ astma zagrażająca życiu w wywiadzie ▪ klinicznie istotna choroba płuc inna niż astma (np. aktywne zakażenie płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozstrzenie oskrzeli, włóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji otyłych, nowotwór złośliwy płuca, niedobór alfa-1	Kryteria częściowo zgodne. Kryteria wykluczenia zawarte w programie lekowym są również obecne we włączonych badaniach. W uwzględnionych próbach kryteria wykluczenia były szersze i obejmowały między innymi niedawne zaostrzenia astmy (próby *CALIMA* i *ZONDA*), jakiekolwiek inne choroby mogące wpłynąć na udział pacjenta w badaniu, niedobory odporności, określone nowotwory złośliwe i leczenie chirurgiczne zaplanowane w czasie trwania badania. Niedozwolone było również nadużywanie alkoholu oraz stosowanie m. in. żywych atenuowanych szczepionek i określonych leków β-adrenolitycznych.
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
[redacted]	systemowa inna niż astma, związana z podwyższeniem liczby eozynofili we krwi (np. alergiczna aspergiloza/grzybica oskrzelowo-płucna, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, zespół hipereozynofilowy) ▪ jakakolwiek choroba (w tym sercowo-naczyniowa, żołądkowo-jelitowa, wątroby, nerek, neurologiczna, układu mięśniowo-szkieletowego, zakaźna, układu wewnątrzwydzielniczego, metaboliczna, hematologiczna, psychiatryczna lub poważne upośledzenie fizyczne) niestabilna w ocenie badacza i mogąca: ○ wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta podczas badania; ○ wpłynąć na wyniki badań lub ich interpretację; ○ zaburzyć zdolność pacjenta do ukończenia badania ▪ zarażenia pasożytnicze (robaczyce) zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, które nie były leczone standardową terapią lub na nią nie zareagowały ▪ ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające zastosowania antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni	antytrypsyny, pierwotna dyskineza rzęsek) lub choroba płucna lub systemowa inna niż astma, związana z podwyższeniem liczby eozynofili we krwi (np. alergiczna aspergiloza/grzybica oskrzelowo-płucna, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, zespół hipereozynofilowy) ▪ jakakolwiek choroba (w tym sercowo-naczyniowa, żołądkowo-jelitowa, wątroby, nerek, neurologiczna, układu mięśniowo-szkieletowego, zakaźna, układu wewnątrzwydzielniczego, metaboliczna, hematologiczna, psychiatryczna lub poważne upośledzenie fizyczne) niestabilna w ocenie badacza i mogąca: ○ wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta podczas badania; ○ wpłynąć na wyniki badań lub ich interpretację; ○ zaburzyć zdolność pacjenta do ukończenia badania ▪ jakakolwiek klinicznie istotna choroba serca lub nieprawidłowość w zapisie elektrokardiograficznym podczas etapu run-in/optymalizacji dawki leku, która w opinii badacza mogła stwarzać niebezpieczeństwo dla pacjenta lub wpłynąć na wyniki badań	
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
	przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ jakakolwiek klinicznie istotna choroba serca lub nieprawidłowość w zapisie elektrokardiograficznym podczas skryningu/etapu run-in, która w opinii badacza mogła stwarzać niebezpieczeństwo dla pacjenta lub wpłynąć na wyniki badań ▪ niedobór odporności obecnie lub w wywiadzie (w tym zakażenie wirusem HIV) ▪ dodatni wywiad w kierunku nowotworów złośliwych: o dozwolone było włączenie pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym lub miejscowym rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem szyjki macicy *in situ* jeśli byli oni w remisji, a terapia z zamiarem wyleczenia została zakończona co najmniej 12 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; o pacjenci z innymi nowotworami złośliwymi mogli być włączeni do badania jeśli byli w remisji, a terapia z zamiarem wyleczenia została zakończona co najmniej 5 lat przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ stosowanie leków immunosupresyjnych (poza dawką podtrzymującą prednizonu w leczeniu astmy) (w tym metotreksatu, troleandomycynu, cyklosporyny, azatiopryny,	▪ zarażenia pasożytnicze (robaczyce) zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, które nie były leczone standardową terapią lub na nią nie zareagowały ▪ ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające zastosowania antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ niedobór odporności obecnie lub w wywiadzie (w tym zakażenie wirusem HIV) ▪ dodatni wywiad w kierunku nowotworów złośliwych: o dozwolone było włączenie pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym lub miejscowym rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem szyjki macicy *in situ* jeśli byli oni w remisji, a terapia z zamiarem wyleczenia została zakończona co najmniej 12 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; o pacjenci z innymi nowotworami złośliwymi mogli być włączeni do badania jeśli byli w remisji, a terapia z zamiarem wyleczenia została zakończona co najmniej 5 lat przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ kontrola astmy osiągnięta przy dawce doustnego	
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
	długodziałających glikokortykosteroidów depot podawanych domięśniowo lub eksperymentalnej terapii przeciwzapalnej) w ciągu 3 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ stosowanie: o immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; o leków biologicznych w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku (którekolwiek było dłuższe) przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; o żywych atenuowanych szczepionek w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu (w przypadku pacjentów w wieku < 18 lat okres ten wynosił 4 miesiące lub 5 okresów półtrwania preparatu, którekolwiek było dłuższe, przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu). Stosowanie szczepionek inaktywowanych/zabitych było dozwolone, jeśli nie były one stosowane w ciągu tygodnia przed lub po przyjęciu jakiegokolwiek leku w ramach badania; o jakiejkolwiek terapii eksperymentalnej niebiologicznej w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed randomizacją, którekolwiek było dłuższe;	glikokortykosteroidu ≤ 5 mg podczas etapu run-in/optymalizacji dawki leku ▪ pacjenci kwalifikujący się do 3 kolejnych redukcji dawek doustnego glikokortykosteroidu podczas wizyt 2-4 i dalej spełniający kryteria redukcji dawki doustnego glikokortykosteroidu podczas wizyty 5 ▪ stosowanie glikokortykosteroidu doustnego innego niż prednizon/prednizolon w leczeniu kontrolującym objawy astmy ▪ stosowanie leków immunosupresyjnych (poza dawką podtrzymującą doustnego glikokortykosteroidu w leczeniu astmy) (w tym metotreksatu, troleandomycynu, cyklosporyny, azatiopryny, długodziałających glikokortykosteroidów *depot* podawanych domięśniowo lub eksperymentalnej terapii przeciwzapalnej) w ciągu 3 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ stosowanie: o immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; o leków biologicznych w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku	
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
	○ jakichkolwiek doustnych lub stosowanych miejscowo do oka (ophthalmic) nieselektywnych leków β-adrenolitycznych (np. propranolol); ○ inhibitorów 5-lipooksygenazy i roflumilastu ▪ zainicjowanie nowej immunoterapii alergenowej w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu (immunoterapie rozpoczęte wcześniej mogły być kontynuowane pod warunkiem zachowania 7-dniowego odstępu immunoterapii od przyjęcia badanego leku [w badaniu *SIROCCO* odstęp ten dotyczy immunoterapii podawanej we wstrzyknięciach]) ▪ zabiegi chirurgiczne zaplanowane w czasie trwania badania ▪ stwierdzona alergia lub reakcja na badane preparaty ▪ jakiekolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości stwierdzone w badaniu fizykalnym, parametrach życiowych, badaniach hematologicznych, chemicznych lub moczu podczas skryningu/etapu run-in, które w opinii badacza mogły stwarzać niebezpieczeństwo dla pacjenta w związku z jego uczestnictwem w badaniu lub mogły wpłynąć na wyniki badaniu lub na zdolność pacjenta do ukończenia badania	(którekolwiek było dłuższe) przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; ○ żywych atenuowanych szczepionek w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu. Stosowanie szczepionek inaktywowanych/zabitych było dozwolone, jeśli nie były one stosowane w ciągu tygodnia przed lub po jakiejkolwiek wizycie w ramach badania; ○ jakiejkolwiek terapii eksperymentalnej niebiologicznej w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed dniem udzielenia świadomej zgody na udział w badaniu, którekolwiek było dłuższe; ○ jakichkolwiek doustnych lub stosowanych miejscowo do oka (*ophthalmic*) nieselektywnych leków β-adrenolitycznych (np. propranolol) ▪ zainicjowanie nowej immunoterapii alergenowej w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu (immunoterapie rozpoczęte wcześniej lub stosowane sezonowo mogły być kontynuowane pod warunkiem zachowania 7-dniowego odstępu immunoterapii podawanej we wstrzyknięciach od przyjęcia badanego leku ▪ zabiegi chirurgiczne zaplanowane w czasie trwania badania ▪ jakiekolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości stwierdzone w	
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
	▪ dodatni wywiad nadużywania alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ obecność HbS Ag w badaniu serologicznym lub wynik wskazujący na wirusowe zapalenie wątroby typu C lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C w wywiadzie ▪ osoby palące obecnie lub palące w przeszłości (≥ 10 paczkolat) ▪ AlAT/AspAT ≥ 2,5 GGN (górnej granicy normy) ▪ wywiad anafilaksji w związku z dowolną terapią biologiczną ▪ pacjenci randomizowani w przeszłości w jakimkolwiek badaniu dotyczącym stosowania benralizumabu ▪ kobiety karmiące lub w okresie laktacji ▪ przypadek powtórnej randomizacji w ramach obecnego badania ▪ jednoczesna rekrutacja do innego badania klinicznego ▪ personel AstraZeneca zaangażowany w planowaniu i/lub przeprowadzaniu badania ▪ pracownicy ośrodków, w których odbywa się badaniu lub jakiekolwiek inne osoby zaangażowane w przeprowadzaniu badania oraz ich najbliższe rodziny	badaniu fizykalnym, parametrach życiowych, badaniach hematologicznych, chemicznych lub moczu podczas etapu *run-in*/optymalizacji dawki leku, które w opinii badacza mogły stwarzać niebezpieczeństwo dla pacjenta w związku z jego uczestnictwem w badaniu lub mogły wpłynąć na wyniki badania lub na zdolność pacjenta do ukończenia badania ▪ dodatni wywiad nadużywania alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ w badaniu serologicznym obecność HbS Ag lub wynik wskazujący na wirusowe zapalenie wątroby typu C lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C w wywiadzie (dopuszczono udział chorych ze szczepieniem przeciw HBV w wywiadzie, jeśli nie przebyli wirusowego zapalenia wątroby typu B) ▪ stwierdzona alergia lub reakcja na badane preparaty ▪ wywiad anafilaksji w związku z dowolną terapią biologiczną ▪ osoby palące obecnie lub palące w przeszłości (≥ 10 paczkolat) ▪ AlAT/AspAT ≥ 2,5 GGN (górnej granicy normy)	
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
		▪ pacjenci randomizowani w przeszłości w jakimkolwiek badaniu dotyczącym stosowania benralizumabu ▪ kobiety karmiące lub w okresie laktacji ▪ przypadek powtórnej randomizacji w ramach obecnego badania ▪ jednoczesna rekrutacja do innego badania klinicznego ▪ personel *AstraZeneca* zaangażowany w planowaniu i/lub przeprowadzaniu badania ▪ pracownicy ośrodków, w których odbywa się badaniu lub jakiekolwiek inne osoby zaangażowane w przeprowadzaniu badania oraz ich najbliższe rodziny	
		Czas trwania terapii	
[redacted]		Terapia trwała 56, 48 i 28 tygodni odpowiednio w badaniach *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA*. Mogła być również przerwana wcześniej w określonych przypadkach: ▪ decyzja pacjenta ▪ zdarzenie niepożądane, które jest w opinii badacza przeciwwskazaniem do dalszego podawania badanych leków ▪ ryzyko dla pacjenta w ocenie badacza lub Sponsora ▪ istotne naruszenie protokołu badania ▪ niespełnianie kryteriów włączenia do badania ▪ ciąża ▪ utrata z obserwacji ▪ wystąpienie specyficznych dla badania kryteriów zakończenia leczenia: o reakcja anafilaktyczna na badane leki wymagająca podania adrenaliny;	Kryteria czasu trwania terapii częściowo zgodne. Leczenie w ramach programu lekowego trwa 24 miesiące i może być przedłużone w przypadku istotnego pogorszenia astmy po odstawieniu benralizumabu. Terapia może być przerwana przed upływem 24 miesięcy w przypadku wystąpienia określonych kryteriów niedostatecznej kontroli astmy, palenia tytoniu przez pacjenta, braku jego współpracy lub rozpoczęcia stosowania niedozwolonej terapii (w tym np. leków immunosupresyjnych). Leczenie przerywane jest także w przypadku wystąpienia zarażenia
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
[redacted]	○ wystąpienie zarażenia pasożytniczego (robaczycy) wymagającego hospitalizacji; ○ pominięcie 2 kolejnych dawek lub więcej niż 2 dowolnych dawek badanego leku; ▪ zdarzenie związane z astmą wymagające wentylacji mechanicznej (badania *CALIMA* i *SIROCCO*)/przyjęcia do oddziału intensywnej terapii (badanie *ZONDA*)		pasożytniczego opornego na leczenie aż do wyleczenia. We włączonych badaniach maksymalny czas leczenia był krótszy: ok. roku w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* i ok. pół roku w próbie *ZONDA*. Chorzy mieli jednak możliwość uczestniczyć w fazie przedłużonej tych badań (próba *BORA*), w których otrzymywali benralizumab przez kolejny rok. Dostępne są też wyniki zintegrowanych analiz dla łącznego okresu obserwacji pierwotnego badania wraz z fazą rozszerzoną. Kryterium zakończenia terapii stanowiły m. in. określone zdarzenia niepożądane, istotne naruszenie protokołu badania, zarażenie pasożytnicze wymagające hospitalizacji oraz określone zdarzenia związane z astmą o ciężkim przebiegu.
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
[redacted]			
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
[redacted]			
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
	Stosowana interwencja		
[redacted]	Benralizumab w dawce 30 mg (1 ml roztworu o stężeniu 30 mg/ml) podawany podskórnie co 4 tygodnie w przypadku pierwszych 3 dawek, a następnie co 8 tygodni		Kryteria w pełni zgodne.
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Program lekowy	*CALIMA* i *SIROCCO*	*ZONDA*	Porównanie
[redacted]			
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

W celu oceny wiarygodności zewnętrznych badań, ich kryteria włączenia porównano z populacją odpowiednią dla proponowanego poszerzenia programu lekowego, [redacted]

Zarówno w projekcie programu, jak i w analizowanych próbach kryterium włączenia stanowi ciężka astma eozynofilowa. We wnioskowanym programie lekowym, jak i w badaniu *ZONDA* uwzględniani są pacjenci dorośli, podczas, gdy w próbach *CALIMA* i *SIROCCO* włączani byli także chorzy w wieku 12-17 lat (dostępna jest jednak publikacja tylko z wynikami wśród podgrupy osób dorosłych).

We wnioskowanym programie lekowym wymogiem włączenia [redacted] – należy jednak zaznaczyć, że jest to podgrupa, o którą poszerzeniu ulega obecny program lekowy, zatem nie należy oczekiwać prób klinicznych kierowanych bezpośrednio na tę populację. W *CALIMA* i *SIROCCO* nie zdefiniowano w kryteriach włączenia wymaganych wartości eozynofilii, o którą ma zostać poszerzony dotychczasowy program lekowy, jak i wymogów odnośnie przewlekłego stosowania OCS. Ogółem odsetek chorych z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150 komórek/µl i stosujących OCS wynosił ok. 11% w badaniu *CALIMA* i ok. 18% w próbie *SIROCCO* (część z nich będzie zatem spełniała oba kryteria włączenia przyjęte w programie). Ponadto dostępne są z tych badań wyniki w podgrupach chorych z poszukiwaną wartością eozynofilii i stosujących OCS. Z kolei w badaniu *ZONDA* określono, że włączano pacjentów z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl, ale jednocześnie wszyscy ci chorzy stosowali OCS – jest to zatem populacja szersza niż odnosząca się do poszerzenia programu lekowego, gdyż obejmuje także wartość eozynofili we krwi > 350/µl (w dodatku chorzy z taką wartością eozynofilii i jednocześnie otrzymujący OCS będą również węższą populacją niż ta w obowiązującym programem lekowym, gdzie wymogiem jest eozynofilia ≥ 350 komórek/µl bez wymogu przewlekłego stosowania OCS). W proponowanym poszerzeniu programu lekowego uwzględnieni są pacjenci stosujący przewlekle doustne glikokortykosteroidy (co najmniej 6 miesięcy w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie lub w ciągu ostatnich 3 miesięcy bezpośrednio przed włączeniem do programu), co jest zgodne z kryteriami włączenia badania *ZONDA* (w programie wymagano dawki ≥ 5 mg, natomiast w próbie jej zakres mógł się wahać od 7,5 do 40 mg dziennie).

Zarówno w proponowanym programie lekowym jak i we włączonych badaniach wymagane było stosowanie wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów – lub dostępne były wyniki w takich podgrupach – (w programie w dawce > 1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi GINA, a w

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

badaniach wziewny glikokortykosteroid w dawce ≥ 500 µg flutykazonu dziennie lub w przypadku preparatów złożonych glikokortykosteroid w maksymalnej dawce stosowanej w miejscowej praktyce klinicznej) w skojarzeniu z dodatkowym lekiem kontrolującym astmę, przy czym w uwzględnionych próbach musiał to być długodziałający β_2-agonista (dozwolone było stosowanie dodatkowo innych leków kontrolujących astmę).

Kryteria dotyczące występowania **zaostrzeń astmy** są zgodne między programem lekowym, a badaniami *CALIMA* i *SIROCCO* (co najmniej 2 zaostrzenia o zbieżnej definicji w ciągu roku przed włączeniem). W próbie *ZONDA* wymagane było co najmniej jedno zaostrzenie w ciągu poprzedzających 12 miesięcy (pacjenci, u których w tym okresie wystąpiło dokładnie 1 zaostrzenie stanowili około 1/3 populacji). Przeprowadzone analizy wrażliwości dla głównego punktu końcowego tego badania (zmniejszenia dawki przyjmowanych doustnie glikokortykosteroidów) dla podgrup wyróżnionych ze względu liczby zaostrzeń w poprzedzającym roku były zgodne pod względem kierunku efektu z analizą główną.

Zarówno w programie lekowym jak i we włączonych badaniach uwzględniono kryteria dotyczące niedostatecznej kontroli astmy oraz zaburzonej czynności płuc. W programie lekowym wymagane były wartości wskaźnika FEV_1 < 80% oraz wyniki w kwestionariuszach ACQ-6 > 1,5 i AQLQ < 5,0 punktów. We włączonych badaniach zastosowano dla osób dorosłych takie same kryteria dotyczące wskaźnika FEV_1 oraz wyniku w kwestionariuszu ACQ-6, jednak nie określono kryterium dotyczącego kwestionariusza AQLQ. Wyjściowy średni wynik w kwestionariuszu AQLQ w populacjach prób *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* wyniósł ok. 4, co wskazuje na zgodność. Dodatkowo w badaniach tych zastosowano bardziej szczegółowe kryteria dotyczące czynności płuc, w tym obturacji oskrzeli, nadreaktywności dróg oddechowych i zmienność przepływu powietrza. Są to typowe zjawiska dla tej jednostki chorobowej i choć nie muszą występować u wszystkich pacjentów, uwzględnienie ich nie stanowi istotnego ograniczenia wiarygodności zewnętrznej badań.

W próbach *CALIMA* i *SIROCCO* kryteria włączenia obejmowały również występowanie objawów astmy w ciągu tygodnia przed randomizacją. Z kolei w badaniu *ZONDA* ze względu na cel badania u pacjentów musiało wystąpić niepowodzenie w próbie redukcji dawki doustnych glikokortykosteroidów w okresie pół roku przed badaniem. Kryteriów tych nie ma w proponowanym programie lekowym, uwzględnione jest jedynie kryterium braku kontroli astmy ocenionej w kwestionariuszu ACQ-6.

W opisywanych badaniach obecne były również inne kryteria związane z przebiegiem badania, w tym właściwe stosowanie leków, odpowiednia ocena punktów końcowych i znajomości technik spirometrii.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Wymagana była również skuteczna antykoncepcja. Ponadto do tych prób włączano jedynie chorych z masą ciała co najmniej 40 kg, co nie stanowi istotnego ograniczenia wiarygodności zewnętrznej ze względu na fakt, że docelową populację stanowią osoby dorosłe.

Kryteria wykluczenia zastosowane w proponowanym programie lekowym (w tym m. in. ciąża, karmienie piersią, przyjmowanie innych leków biologicznych lub immunosupresantów, istotne choroby płuc i zespoły hipereozynofilii) są obecne również w uwzględnionych próbach. W analizowanych badaniach kryteria wykluczenia były jednak szersze, co w dużej mierze wynikało ze specyfiki badań klinicznych i obejmowały również m. in. niedawne zaostrzenia astmy (próby *CALIMA* i *ZONDA*), jakiekolwiek inne choroby lub stany mogące wpłynąć na udział pacjenta w badaniu, niedobory odporności, nowotwory złośliwe (poza określonymi przypadkami po wyleczeniu) i leczenie chirurgiczne zaplanowane w czasie trwania badania. Niedozwolone było również nadużywanie alkoholu oraz stosowanie m. in. żywych atenuowanych szczepionek i określonych leków β-adrenolitycznych.

Czas trwania leczenia przewidziany w proponowanym programie lekowym trwa 24 miesiące i może być przedłużone w przypadku istotnego pogorszenia astmy po odstawieniu benralizumabu. We włączonych badaniach maksymalny czas leczenia był krótszy: ok. roku w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* i ok. pół roku w próbie *ZONDA*. Chorzy mieli jednak możliwość uczestniczyć w fazie przedłużonej tych badań (próba *BORA*), w których otrzymywali benralizumab przez kolejny rok. Dostępne są też wyniki zintegrowanych analiz dla łącznego okresu obserwacji pierwotnego badania wraz z fazą rozszerzoną, podobnego do okresu leczenia w ramach programu lekowego.

Między programem lekowym i włączonymi badaniami występują różnice w zakresie kryteriów wcześniejszego zakończenia leczenia, choć powtarza się w nich palenie tytoniu czy zarażenia pasożytnicze. Terapia w ramach programu może być przerwana jednak dodatkowo z powodu wystąpienia określonych kryteriów niedostatecznej kontroli astmy, braku współpracy pacjenta lub rozpoczęcia stosowania niedozwolonej terapii (w tym np. leków immunosupresyjnych). W przypadku wystąpienia zarażenia pasożytniczego opornego na leczenie terapię benralizumabem wznawiano po wyleczeniu zarażenia. Z kolei we włączonych badaniach kryterium zakończenia terapii stanowiły m. in. określone zdarzenia niepożądane, istotne naruszenie protokołu badania (w tym palenie tytoniu), zarażenie pasożytnicze wymagające hospitalizacji oraz określone zdarzenia związane z astmą o ciężkim przebiegu.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Interwencja przewidziana w programie lekowym jest identyczną z tą stosowaną w ramach badań klinicznych – w obu przypadkach jest to benralizumab stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Podsumowując, należy uznać, że włączone badania (w połączeniu z dostępnymi wynikami dla odpowiednich dla programu podgrup) przedstawiają wiarygodną zewnętrznie populację, reprezentatywną dla chorych mogących potencjalnie uczestniczyć w planowanym programie lekowym.

7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniach *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* stosowano takie same interwencje. Pacjenci byli losowo przydzielani do jednej z trzech grup badawczych, w których otrzymywali podskórnie 30 mg benralizumabu podawanego co 4 tygodnie (BEN Q4W + SoC), 30 mg benralizumabu podawanego co 4 tygodnie dla pierwszych 3 dawek, a potem co 8 tygodni (pomiędzy dawkami benralizumabu stosowano preparat placebo, by wstrzyknięcia były stosowane sumarycznie co 4 tygodnie w celu podtrzymania zaślepienia) (BEN Q8W + SoC) lub sam preparat placebo podawany co 4 tygodnie (PBO + SoC). Wyjątek dotyczył pacjentów w wieku < 18 lat z Unii Europejskiej włączanych do badań *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy nie byli przydzielani do grupy BEN Q4W + SoC, lecz jedynie do grup BEN Q8W + SoC lub PBO + SoC, w których co 8 tygodni otrzymali preparat odpowiednio benralizumabu lub placebo (po pierwszych 3 dawkach podawanych co 4 tygodnie). Dodatkowo dawkowanie leku w grupach BEN Q4W + SoC było niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego i przez to w niniejszym raporcie opisywane są jedynie wyniki dla grup BEN Q8W + SoC (dawkowanie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego) i PBO + SoC.

Właściwa interwencja poprzedzona była we wszystkich badaniach etapem wstępnym. W próbach *CALIMA* i *SIROCCO* trwał on 2 tygodnie, chorzy byli w tym czasie oceniani pod względem spełniania kryteriów włączenia do badania. W próbie *ZONDA* okres ten był dłuższy. Trwał 8 tygodni, a w tym czasie u chorych dodatkowo optymalizowano dawkę stosowanych doustnych glikokortykosteroidów do dawki minimalnej efektywnej podtrzymującej kontrolę astmy.

W badaniu *CALIMA* terapia trwała 56 tygodni, w próbie *SIROCCO* 48 tygodni, a w próbie *ZONDA* 28 tygodni (ostatnia wizyta chorych była zaplanowana później, odpowiednio w 60, 56 i 32 tygodniu badania). Dodatkowo w badaniu *ZONDA* okres leczenia podzielony był na 3 etapy:

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

- etap indukcji (tygodnie 0-4), podczas którego pacjenci pozostawali na zoptymalizowanej w etapie wstępnym dawce doustnych glikokortykosteroidów;
- etap redukcji dawki (tygodnie 4-24), podczas którego stopniowo zmniejszano dawkę przyjmowanych przez chorych doustnych glikokortykosteroidów. Redukcję dawki przeprowadzano co 4 tygodnie począwszy od tygodnia 4.;
- etap podtrzymywania dawki (tygodnie 25-28), podczas którego chorzy stosowali dawkę doustnych glikokortykosteroidów (w tym ich brak w przypadku całkowitego odstawienia) osiągniętą w tygodniu 24.

Szczegółowe dane dotyczące procedur stosowanych we włączonych badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 76. Charakterystyka procedur stosowanych w badaniach *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* (*FitzGerald 2016*, *Bleecker 2016*, *Nair 2017*).

BEN Q4W + SoC	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC
Badana terapia		
Benralizumab w dawce 30 mg (1 ml roztworu o stężeniu 30 mg/ml) podawany podskórnie co 4 tygodnie^	**Benralizumab** w dawce 30 mg (1 ml roztworu o stężeniu 30 mg/ml) podawany podskórnie co 4 tygodnie w przypadku pierwszych 3 dawek, a następnie co 4 tygodnie na zmianę z preparatem placebo podawanym podskórnie^	Preparat **placebo** podawany podskórnie co 4 tygodnie^
Dozwolone dodatkowe leczenie		
Podczas badania pacjenci powinni otrzymywać stabilne wysokie dawki wziewnego glikokortykosteroidu i długo działającego β_2-agonisty (zalecane było niezmienianie dawki leków otrzymywanych przed badaniem poza przypadkami, gdy zmiany te były uznane za konieczne). W przypadku konieczności zmiany dawkowania w opinii badacza, fakt ten powinien zostać odnotowany w stosownej dokumentacji. Dozwolone było stosowanie salbutamolu/albuterolu/lewosalbutamolu oraz innych krótko działających β_2-agonistów przez inhalatory z dozownikiem (*metered-dose device*) (badania *CALIMA* i *SIROCCO*: także w nebulizacji) w ramach leczenia ratunkowego w przypadku pogorszenia objawów astmy. Dozwolone było stosowanie dodatkowych (dopuszczonych lokalnie w danym kraju) leków kontrolujących astmę (np. tiotropium, antagonistów receptora leukotrienowego, kromonów, teofiliny i doustnych glikokortykosteroidów), jeśli były stosowane przez co najmniej 30 dni przed pierwszą wizytą w ramach badania. Zaostrzenia astmy powinny być leczone z użyciem doustnych lub innych ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów zgodnie z lokalną praktyką kliniczną. Badanie *ZONDA*: podczas badania pacjenci powinni otrzymywać stabilne dawki prednizonu/prednizolonu w leczeniu podtrzymującym		
Obostrzenia dotyczące dodatkowej terapii		
Niedozwolone było: ▪ stosowanie krótko działających leków antycholinergicznych (np. ipratropium) w ramach leczenia ratunkowego w przypadku pogorszenia objawów astmy poza leczeniem zaostrzeń astmy; ▪ stosowanie długo działających β_2-agonistów w łagodzeniu objawów astmy;		

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

BEN Q4W + SoC	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC

- stosowanie leków immunosupresyjnych (poza stabilnymi dawkami doustnych glikokortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym astmy oraz poza środkami działającymi miejscowo, w przypadku których decyzję co do stosowania pozostawiono badaczowi) lub szczepionek żywych/atenuowanych;
- stosowanie immunoterapii alergenowej (we wstrzyknięciach) w dniu podania badanego leku;
- inhibitorów 5-ipooksygenazy;
- roflumislastu;
- leków β-adrenolitycznych stosowanych doustnie lub miejscowo do oka.

Badania *CALIMA* i *SIROCCO*: odradzane było stosowanie krótko działających β_2-agonistów w przypadku braku objawów i/lub planowanego wysiłku fizycznego. Odradzane było również stosowanie profilaktyczne krótko działających β_2-agonistów przy braku objawów (było to jednak dopuszczalne, jeśli zostało uznane za konieczne przez pacjenta i badacza).

Badanie *ZONDA*: Dopuszczalne było stosowanie profilaktyczne krótko działających β_2-agonistów przy braku objawów, jeśli zostało uznane za konieczne przez pacjenta i badacza. Odradzane było stosowanie krótko działających β_2-agonistów w nebulizacji w ramach terapii ratunkowej poza terapią ostrego zaostrzenia astmy.

Kryteria zakończenia leczenia w ramach badania

- Decyzja pacjenta
- Zdarzenie niepożądane, które jest w opinii badacza przeciwwskazaniem do dalszego podawania badanych leków
- Ryzyko dla pacjenta w ocenie badacza lub Sponsora
- Istotne naruszenie protokołu badania
- Niespełnianie kryteriów włączenia do badania
- Ciąża
- Utrata z obserwacji
- Wystąpienie specyficznych dla badania kryteriów zakończenia leczenia:
  - reakcja anafilaktyczna na badane leki wymagająca podania adrenaliny;
  - wystąpienie zarażenia pasożytniczego (robaczycy) wymagającego hospitalizacji;
  - pominięcie 2 kolejnych dawek lub więcej niż 2 dowolnych dawek badanego leku;
- zdarzenie związane z astmą wymagające wentylacji mechanicznej (badania *CALIMA* i *SIROCCO*)/przyjęcia do oddziału intensywnej terapii (badanie *ZONDA*).

^ badania *SIROCCO* i *CALIMA*: pacjenci w wieku 12-17 lat byli przydzielani jedynie do grup BEN Q8W + SoC lub PBO + SoC, w których co 8 tygodni otrzymali preparat odpowiednio benralizumabu lub placebo (po pierwszych 3 dawkach podawanych co 4 tygodnie).

W protokołach prób zostały również określone dodatkowe terapie, których stosowanie dozwolone lub zabronione w trakcie badania.

We wszystkich 3 badaniach wszyscy pacjenci stosowali równolegle z badaną terapią leczenie kontrolujące astmę: wziewne glikokortykosteroidy oraz leki z grupy długo działających β2-agonistów, a w próbie *ZONDA* także doustne glikokortykosteroidy (które w pozostałych 2 badaniach były dozwolone, lecz nie wymagane). Dozwolone było również stosowanie salbutamolu/albuterolu/lewosalbutamolu oraz krótko działających β_2-agonistów w ramach leczenia ratunkowego w przypadku pogorszenia objawów astmy, a także przyjmowanych przed badaniem dodatkowych leków kontrolujących astmę. W przypadku zaostrzeń choroby zalecane było ogólnoustrojowe stosowanie glikokortykosteroidów.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Zabronione było stosowanie m. in. krótko działających leków antycholinergicznych w przypadku pogorszenia objawów astmy (poza zaostrzeniami astmy) oraz długo działających β_2-agonistów w łagodzeniu objawów astmy. Niedozwolone były również leki immunosupresyjne (poza doustnymi glikokortykosteroidami), inhibitory 5-lipooksygenazy, roflumilast i leki β-adrenolitycznych stosowane doustnie lub miejscowo do oka. Stosowanie krótko działających β_2-agonistów przy braku objawów było odradzane.

W badaniach zostały określone również kryteria wcześniejszego zakończenia leczenia, w tym m. in. zdarzenia niepożądane stanowiące przeciwwskazanie dla dalszej terapii, robaczyca wymagająca hospitalizacji, pominięcie 2 kolejnych dawek lub więcej niż 2 dowolnych dawek badanego leku i zdarzenie związane z astmą wymagające wentylacji mechanicznej (badania *CALIMA* i *SIROCCO*)/przyjęcia do oddziału intensywnej terapii (badanie *ZONDA*).

7.4 Skuteczność kliniczna

Porównanie skuteczności klinicznej benralizumabu z placebo (dodanych do standardowego leczenia) oparto na trzech podstawowych badaniach klinicznych: *SIROCCO* (publikacja *Bleecker 2016*), *CALIMA* (publikacja *FitzGerald 2016*) oraz *ZONDA* (publikacja *Nair 2017*). Badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* były w zasadzie bliźniaczymi próbami klinicznymi, różniącymi się okresem obserwacji (48 tygodni w *SIROCCO* oraz 56 tygodni w *CALIMA*) – w obu badaniach założono ocenę tych samych punktów końcowych, a głównym ocenianym była roczna częstość zaostrzeń astmy. W obu badaniach wyniki przedstawiono w podgrupie chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, oraz dodatkowo wśród pacjentów z eozynofilią < 300 komórek/ µl, ale badania nie zostały zaprojektowane by wykazać różnice pomiędzy benralizumabem oraz placebo w tej podgrupie. W głównych publikacjach tych badań nie oceniano dodatkowo podgrup wyróżnionych względem wyjściowego stosowania OCS, ale odnaleziono jedną publikację (Bleecker 2018), w której przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu nas stosowanie OCS. Natomiast badanie *ZONDA* miało nieco inne założenia i oceniano w nim głównie wpływ terapii benralizumabem na zmniejszenie zużycia doustnych kortykosteroidów. W badaniu uwzględniono pacjentów z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl, którzy wyjściowo stosowali OCS. W każdym z trzech badań uwzględniano 3 ramiona: pacjentów otrzymujących benralizumab w dawce 30 mg co 4 tygodnie (BEN Q4W + SoC), pacjentów otrzymujących benralizumab w dawce 30 mg co 8 tygodni (BEN Q8W + SoC, przy czym pierwsze 3 dawki podawano co 4 tygodnie), oraz chorych otrzymujących placebo (PBO + SoC). Z uwagi na fakt, że schemat leczenia BEN Q4W + SoC nie był zgodny z obecnie zalecanym schematem, wyniki dla tego ramienia nie zostały przedstawione w głównej części niniejszej analizy – w celach

poglądowych, przedstawiono je w tabelach zamieszczonych w załączniku do niniejszej analizy. Natomiast szczegółowy opis wyników przedstawiono dla porównania ramienia BEN Q8W + SoC (zgodnego z obecnie zalecanym schematem leczenia w Charakterystyce Produktu Leczniczego Fasenra, *ChPL Fasenra 2020*) z PBO + SoC.

W ocenie uwzględniono również 6 publikacji, prezentujących wyniki dodatkowych analiz, wykonanych na podstawie badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (często w połączonej populacji obu tych prób): *Bleecker 2018*, *Chipps 2018*, *O'Quinn 2019*, *FitzGerald 2018*, *Goldman 2017* oraz *Mathur 2020.* Publikacja *Chipps 2018* prezentowała wyniki analizy w podgrupie chorych, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do leczenia omalizumabem i została szczegółowo opisana w osobnym rozdziale niniejszej analizy. W publikacji *Bleecker 2018* przedstawiono analizę w połączonej populacji obu badań, w której oceniono wpływ wybranych charakterystyk wyjściowych na wyniki oceny skuteczności benralizumabu – w szczególności, przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe stosowanie OCS. Z kolei w publikacji *O'Quinn 2019* przedstawiono szczegółową analizę danych odnośnie stanu zdrowia pacjentów (w tym użycia leczenia ratunkowego), raportowanego samodzielnie przez chorych (tzw. punkty końcowe raportowane przez pacjentów, PRO z ang. *patient-reported outcome*), również w połączonej populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (w publikacji przedstawiono wyniki również w zależności od wyjściowej eozynofilii). Publikacje *FitzGerald 2018* oraz *Goldman 2017* miały na celu głównie dokładną ocenę zależności pomiędzy różnymi poziomami wyjściowej eozynofilii, a odpowiedzią na terapię benralizumabem – ocenę wykonano w połączonej populacji obu uwzględnionych badań (*FitzGerald 2018*) oraz osobno dla każdego z nich, w populacji dorosłych (≥ 18 lat) chorych (*Goldman 2017*). Ostatnia z uwzględnionych publikacji, *Mathur 2020*, przedstawiała ocenę parametrów czynności płuc mierzonych po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, prowadzoną w połączonej populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*.

Zestawienie punktów końcowych opisywanych w uwzględnionych badaniach, wraz z ich definicją, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Zestawienie punktów końcowych oraz ich definicji w ocenianych badaniach

Punkt końcowy	*SIROCCO*	*CALIMA*	*ZONDA*
Roczna częstość zaostrzeń astmy (ang. *annual asthma exacerbation rate*)	Zaostrzenie definiowano jako pogorszenie objawów astmy (zwiększenie intensywności objawów lub zarejestrowanie nowych objawów niepokojących pacjenta, lub uwzględnionych w codziennym dzienniku [*Asthma Daily Diary*]) prowadzące do: ▪ konieczności zastosowania systemowych kortykosteroidów, lub zwiększenia dawki stosowanych doustnych		Zaostrzenie definiowano jako pogorszenie objawów astmy (zwiększenie intensywności objawów lub zarejestrowanie nowych objawów niepokojących pacjenta, lub uwzględnionych w codziennym dzienniku
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Punkt końcowy	*SIROCCO*	*CALIMA*	*ZONDA*
	kortykosteroidów, przez co najmniej 3 dni, lub konieczność podania pojedynczej dawki kortykosteroidów w postaci iniekcji ▪ konieczność wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym lub innym oddziale obsługującym nagłe przypadki (pobyt < 24 godzin), wynikająca z objawów astmy wymagających zastosowania kortykosteroidów ▪ konieczności hospitalizacji (≥ 24 godzin) z powodu objawów astmy Roczną częstość astmy obliczano jako liczbę zaostrzeń zaobserwowanych w okresie obserwacji pomnożoną przez 365,25 (średnia liczba dni w roku) i podzieloną przez długość okresu obserwacji w dniach		[*Asthma Daily Diary*]) prowadzące do: ▪ Konieczności zwiększania dawki systemowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni, w celu kontroli objawów ▪ Konieczności wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym w wyniku objawów astmy wymagających zastosowania systemowych kortykosteroidów ▪ Konieczności hospitalizacji z powodu objawów astmy
Natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (FEV_1)	Parametr spirometryczny mierzony przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (ang. *pre-bronchodilator*)		
Łączny wynik oceny objawów astmy (ang. *total asthma symptom score*)	Złożony wynik oceny objawów astmy uwzględniający zarówno dzienne, jak i nocne objawy astmy, oceniane w skali 0-6, mierzony w 48. tygodniu badania. Mniejszy wynik oznaczał poprawę objawów.		
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy	Czas od randomizacji do pierwszego przypadku odnotowania zaostrzenia astmy		
Roczna częstość zaostrzeń astmy związanych z wizytą na oddziale ratunkowym lub hospitalizacją	Roczna częstość zaostrzeń obliczona przy uwzględnieniu jedynie zaostrzeń spełniających kryteria: ▪ konieczność wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym lub innym oddziale obsługującym nagłe przypadki (pobyt < 24 godzin), wynikająca z objawów astmy wymagających zastosowania kortykosteroidów ▪ konieczność hospitalizacji (≥ 24 godzin) z powodu objawów astmy		Roczna częstość zaostrzeń obliczona przy uwzględnieniu jedynie zaostrzeń spełniających kryteria: ▪ Konieczności wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym w wyniku objawów astmy wymagających zastosowania systemowych kortykosteroidów ▪ Konieczności hospitalizacji z powodu objawów astmy
Dodatkowe parametry spirometryczne	FEV_1 mierzona po podaniu leku rozkurczającego oskrzela, natężona pojemność życiowa (FVC) po podaniu leku rozkurczającego oskrzela, natężony przepływ wydechowy (FEF_{25-75}) mierzony po podaniu leku rozkurczającego oskrzela przy 25%-75% FVC, oraz odwracalność obturacji		Nie oceniano
ACQ-6	Wynik kwestionariusza oceniającego kontrolę objawów astmy (ang. *Asthma Control Questionaire*) ACQ-6 jest skróconą wersją kwestionariusza ACQ (oceniającego 7 objawów), z którego usunięto ocenę zmian FEV_1 Kwestionariusz ocenia częstość wybudzeń z powodu astmy, objawy podczas wybudzenia, ograniczenia w codziennej aktywności, utrudnienia w oddychaniu, świsty oddechowe oraz użycie leków ratunkowych (krótko działające beta-2 mimetyki) Niższy wynik kwestionariusza oznacza lepszą kontrolę objawów, zmiana o ≥ 0,5 punktu jest uznawana za istotną klinicznie		

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Punkt końcowy	*SIROCCO*	*CALIMA*	*ZONDA*
AQLQ	Ocena jakości życia wykonana przy użyciu kwestionariusza AQLQ (ang. *Asthma Quality of Life Questionaire*) standaryzowanego dla pacjentów w wieku 12 lat i więcej: AQLQ(S)+12 Niższy wynik kwestionariusza oznacza większe upośledzenie jakości życia. Zmiana o ≥ 0,5 punktu jest uznawana za istotną klinicznie.		
Zmniejszenie użycia doustnych kortykosteroidów	Nie oceniano		Procentowe zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów od wartości wyjściowej do ostatniej dawki w fazie podtrzymującej (28 tydzień), przy utrzymującej się kontroli objawów astmy
Odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem użycia doustnych kortykosteroidów	Nie oceniano		Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zmniejszenie zużycia doustnych kortykosteroidów o ≥ 25%, o ≥ 50% oraz o 100% (całkowite zaprzestanie podawania doustnych kortykosteroidów) od wartości wyjściowej do końca fazy podtrzymującej (28 tydzień), oraz liczba i odsetek pacjentów uzyskujących końcową dawkę doustnych kortykosteroidów 5 mg lub mniej, przy zachowaniu kontroli objawów
Odsetek pacjentów z przynajmniej 1 zaostrzeniem objawów astmy	Nie oceniano	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano przynajmniej jedno zaostrzenie astmy	
Punkty końcowe oceniane samodzielnie przez pacjenta (PROs, ang. *patient-reported outcomes*)	Ocena wpływu choroby na codzienną aktywność oraz ocena zużycia leków ratunkowych na podstawie informacji gromadzonych samodzielnie przez pacjentów w elektronicznych dziennikach (ang. *Asthma Daily Diary*)		Nie oceniano

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w populacji chorych z astmą eozynofilową, o których planuje się poszerzenie obecnie prowadzonego programu lekowego leczenia astmy eozynofilowej. Obecnie w programie dopuszcza się udział chorych z eozynofilią ≥ 350 komórek/µl we krwi obwodowej, natomiast planowane jest poszerzenie tych kryteriów i umożliwienie udziału w programie pacjentów z eozynofilią w zakresie 150-350 komórek/µl, którzy stosują wyjściowo doustne glikokortykosteroidy.

Uwzględnione badania nie prezentowały wyników dla populacji chorych z eozynofilią dokładnie w tym przedziale, stosujących OCS, ponadto część pacjentów uwzględnionych w badaniach *SIROCCO/CALIMA* była w wieku < 18 lat i nie otrzymywała wysokich dawek ICS. Odnaleziono jednak wyniki w podgrupach

możliwie zbliżonych do poszukiwanej populacji, w związku z czym zaplanowano ocenę wyników w następujących podgrupach chorych z eozynofilią, prezentowanych w analizowanych badaniach:

- eozynofilia 150-299 komórek/µl – podgrupa ta była najbardziej zbliżoną do populacji docelowej, czyli chorych o których planuje się poszerzyć program lekowy – nie wyróżniono jednak w ramach tej podgrupy chorych stosujących wyjściowo OCS;
- eozynofilia ≥ 150 komórek/µl – tą podgrupę rozpatrywano w dalszej kolejności jako podgrupę chorych, która będzie odpowiadała populacji programu lekowego po poszerzeniu – w ramach tej podgrupy również nie wyróżniono informacji odnośnie podgrupy chorych z badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, stosującej wyjściowo OCS – trzeba jednak pamiętać, że w ramach badania *ZONDA*, którego wyniki były również opisywane w ramach oceny tej podgrupy, wszyscy chorzy otrzymywali wyjściowo OCS;
- eozynofilia < 300 komórek/µl –w ramach tej podgrupy wyróżniono dalsze podgrupy chorych stosujących wyjściowo OCS oraz nie otrzymujących takiego leczenia,
- eozynofilia ≥ 300 komórek/µl (wyniki dodatkowo w podziale na chorych otrzymujących wyjściowo OCS i nie otrzymujących takiego leczenia), która reprezentowała w przybliżeniu chorych obecnie uwzględnionych w programie lekowym; wyniki dla podgrupy ≥ 300 komórek/µl prezentowano jedynie wtedy, gdy udało się je zestawić z wynikami w podgrupie < 300 komórek/µl, gdyż wyniki tych podgrup przedstawiono w celu porównania efektywności benralizumabu w populacji, o którą planuje się powiększyć program lekowy z populacją obecną aktualnie w programie.

Wyniki oceny poszczególnych punktów końcowych, w podziale na wymienione podgrupy przedstawiono w rozdziałach poniżej. Z uwagi na fakt, że większość wyników w poszukiwanych podgrupach dotyczyła połączonej populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, a populacja i założenia badania *ZONDA* były nieco inne od pozostałych badań (w zakresie oceny skuteczności), w większości przypadków nie przeprowadzono metaanaliz danych z tych prób. Metaanalizowano jedynie wyniki badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* w podgrupie chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl, gdyż dane dla połączonej populacji obu tych badań w tej podgrupie nie były dostępne. Należy zaznaczyć, że żadna z wyróżnionych w analizie podgrup nie odpowiadała w pełni poszukiwanej populacji docelowej – w związku z tym, Podmiot Odpowiedzialny dostarczył dodatkowe analizy przeprowadzone na podstawie tych pierwotnych badań, które zostały przeprowadzone w populacji dokładnie odpowiadającej docelowej – wyniki tych nieopublikowanych analiz przedstawiono i omówiono w rozdziale 6.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

7.4.1 Ocena zaostrzeń astmy

7.4.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące rocznej częstości zaostrzeń astmy, obserwowanej w poszczególnych podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowy poziom eozynofilii w badaniach *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*.

Tabela 78. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*.

Badanie	BEN Q8W + SoC		PBO + SoC		Częstość względna (95% CI), p	Bezwzględna różnica (95% CI)
	N	częstość (95% CI)	N	częstość (95% CI)		
150-299 komórek/µl						
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	147	0,94 (0,73; 1,21)	137	1,22 (0,96; 1,54)	0,77 (0,55; 1,09), p = 0,15	-0,27 (-0,65; 0,10)
≥ 150 komórek/µl						
SIROCCO (*Goldman 2017*)	325	0,87 (0,72; 1,05)	306	1,50 (1,27; 1,76)	**0,58 (0,46; 0,74), p < 0,001**	**-0,63 (-0,91;-0,35)**
CALIMA (*Goldman 2017*)	300	0,70 (0,58; 0,85)	315	1,10 (0,94; 1,28)	**0,64 (0,50; 0,81), p < 0,001**	**-0,40 (-0,61;-0,19)**
ZONDA (*Nair 2017*)^^	73	0,54 (0,34; 0,88)	75	1,83 (1,33; 2,50)	**0,30 (0,17; 0,53), p < 0,001**	**-1,28 (-1,92;-0,64)**
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)**	646	0,72 (0,63; 0,82)	648	1,14 (1,02; 1,28)	**0,63 (0,53; 0,74), p < 0,0001**	**-0,42 (-0,58;-0,27)**
< 300 komórek/µl						
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	131	1,00 (0,78; 1,28)	140	1,21 (0,96; 1,52)	0,83 (0,59; 1,16), p = 0,2685	-0,21 (-0,58; 0,16)
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	125	0,73 (0,55; 0,95)	122	1,21 (0,96; 1,52)	**0,60 (0,42; 0,86), p = 0,0048**	**-0,48 (-0,82;-0,14)**
Wynik metaanalizy		-			**0,71 (0,56; 0,91) p = 0,0069** model fixed, heterogeniczność p = 0,1967	**-0,36 (-0,61;-0,11) p = 0,0053** model fixed, heterogeniczność p = 0,2923
≥ 300 komórek/µl						
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	267	0,65 (0,53; 0,80)	267	1,33 (1,12; 1,58)	**0,49 (0,37; 0,64), p < 0,0001**	**-0,68 (-0,95;-0,42)**
CALIMA^ (*FitzGerald 2016*)	239	0,66 (0,54; 0,82)	248	0,93 (0,77; 1,12)	**0,72 (0,54; 0,95), p = 0,0188**	**-0,26 (-0,48;-0,04)**
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	499	0,65 (0,56; 0,75)	511	1,14 (1,00; 1,29)	**0,57 (0,47; 0,69), p < 0,0001**	**-0,49 (-0,67;-0,32)**

** z uwagi na fakt, że w publikacji *Goldman 2017* przedstawiono wyniki dla populacji dorosłych chorych otrzymujących wysokie dawki ICS, liczebność populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* przedstawiona w tej publikacji nie sumuje się do liczebności połączonej kohorty obu badań opisanej w publikacji *FitzGerald 2018*;
^ liczba zaostrzeń wyniosła odpowiednio w grupie benralizumabu oraz placebo 163 i 270, a liczba i odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem odpowiednio 95 (40%) i 126 (51%);
^^ liczba i odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem w grupie benralizumabu oraz placebo wyniosła odpowiednio 17 (23%) oraz 39 (52%).

Chorzy z eozynofilią 150-299 komórek/µl

Informacje odnośnie rocznej częstości zaostrzeń w podgrupie chorych z eozynofilią w zakresie 150-299 komórek/µl pochodziły z połączonej analizy danych badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, przedstawionej w publikacji *FitzGerald 2018*. Ogółem, średnia roczna częstość zaostrzeń była liczbowo niższa w grupie chorych otrzymujących benralizumab w porównaniu do grupy kontrolnej: 0,94 (95% CI: 0,73; 1,21) vs 1,22 (95% CI: 0,96; 1,54), ale nie stwierdzono znamiennych różnic dla tego porównania: częstość względna wyniosła 0,77 (95% CI: 0,55; 1,09), p = 0,15, bezwzględna różnica -0,27 (95% CI: -0,65; 0,10).

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Informacje odnośnie średniej liczby zaostrzeń odnotowanych w trakcie badań pierwotnych, wśród pacjentów z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl odnaleziono w publikacji *Goldman 2017*, przedstawiającej osobne wyniki badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* dla tej podgrupy, w badaniu *ZONDA* (publikacja *Nair 2017*) oraz w publikacji *FitzGerald 2018*, gdzie zaprezentowano dodatkowo połączone wyniki prób *SIROCCO* oraz *CALIMA*.

Ogółem, w każdym z trzech badań średnia roczna częstość zaostrzeń astmy była istotnie niższa wśród chorych otrzymujących benralizumab, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. W przypadku połączonej analizy badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, średnia roczna częstość zaostrzeń astmy podczas terapii benralizumabem wyniosła 0,72 (95% CI: 0,63; 0,82), w porównaniu do 1,14 (95% CI: 1,02; 1,28) w grupie kontrolnej, co świadczyło o niemal 40% zmniejszeniu częstości zaostrzeń po zastosowaniu benralizumabu: częstość względna = 0,63 (95% CI: 0,53; 0,74), p < 0,0001; bezwzględna różnica tych częstości wyniosła -0,42 (95% CI: -0,58; -0,27). Większy efekt odnotowano w badaniu *ZONDA*: średnia roczna częstość zaostrzeń wyniosła 0,54 (95% CI: 0,34; 0,88) u chorych leczonych benralizumabem, oraz 1,83 (95% CI: 1,33) w grupie otrzymującej placebo, co świadczyło o 70% redukcji częstości zaostrzeń po zastosowaniu benralizumabu: częstość względna = 0,30 (95% CI: 0,17; 0,53), p < 0,001; bezwzględna różnica tych częstości wyniosła -1,28 (95% CI: -1,92; -0,64).

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Informacje odnośnie rocznej częstości zaostrzeń w podgrupach chorych wydzielonych względem wyjściowej eozynofilii < 300 komórek/µl oraz ≥ 300 komórek/µl przedstawiono w pierwotnych publikacjach do badań *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) oraz *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

Ogółem, roczna częstość zaostrzeń w obu badaniach była niższa w grupach otrzymujących benralizumab, w porównaniu do grup otrzymujących placebo, przy czym różnice pomiędzy tymi grupami były bardziej wyraźne w podgrupie chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl. W podgrupie chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl, średnia roczna częstość zaostrzeń w grupie otrzymującej benralizumab wyniosła 1,00 (95% CI: 0,78; 1,28) w badaniu *SIROCCO* oraz 0,73 (95% CI: 0,55; 0,95) w badaniu *CALIMA*, natomiast częstość zaostrzeń w grupach placebo tych badań wyniosła 1,21 (95% CI: 0,96; 1,52). Istotne statystycznie różnice pomiędzy tymi grupami odnotowano jednak tylko w próbie *CALIMA*: częstość względna wyniosła 0,60 (95% CI: 0,42; 0,86), p = 0,0048, różnica bezwzględna -0,48 (95% CI: -0,82; -0,14). W próbie *SIROCCO* różnice pomiędzy grupami nie były znamienne (p = 0,2685). Istotność różnic pomiędzy grupami potwierdziła metaanaliza danych z badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* – względna roczna częstość zaostrzeń astmy w grupie benralizumabu oraz placebo, uzyskana w wyniku metaanalizy metodą odwrotnych wariancji wyniosła 0,71 (95% CI: 0,56; 0,91) i była znamienna statystycznie (p = 0,0069).

Dla porównania, pacjenci z podgrupy eozynofilii ≥ 300 komórek/µl leczeni benralizumabem mieli istotnie zmniejszoną częstość pojawiania się zaostrzeń astmy w porównaniu do grupy kontrolnej w obu analizowanych badaniach, a wynik oceny względnej częstości (połączone dane z obu badań) był zbliżony do tego obserwowanego w badaniu *CALIMA* dla podgrupy z eozynofilią < 300 komórek/µl: 0,57 (95% CI: 0,47; 0,69), p < 0,0001, bezwzględna różnica -0,49 (95% CI: -0,67; -0,32).

Podgrupy chorych wyróżnione z uwagi na wyjściowe stosowanie OCS

W publikacji *Bleecker 2018* przedstawiono dodatkową analizę wykonaną w połączonej populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, która miała na celu ocenę skuteczności benralizumabu w porównaniu do placebo, w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe stosowanie doustnych kortykosteroidów (OCS). Dodatkowo, w analizie przedstawiono wyniki w podziale na chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl oraz ≥ 300 komórek/µl. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 79. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii oraz wyjściowego stosowania OCS, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Bleecker 2018*).

Podgrupa	BEN Q8W + SoC		PBO + SoC		Częstość względna (95% CI), p	Bezwzględna różnica (95% CI)
	N	częstość (95% CI)	N	częstość (95% CI)		
< 300 komórek/µl						
Chorzy stosujący OCS	33	1,06 (0,70; 1,60)	44	2,38 (1,76; 3,23)	**0,44 (0,26; 0,74), p = 0,002**	**-1,33 (-2,18;-0,47)**
Chorzy nie stosujący OCS	223	0,90 (0,73; 1,11)	218	1,16 (0,95; 1,42)	0,77 (0,58; 1,03), p = 0,082	-0,27 (-0,57; 0,04)
≥ 300 komórek/µl						
Chorzy stosujący OCS	77	0,78 (0,54; 1,13)	65	2,07 (1,51; 2,84)	**0,38 (0,23; 0,61), p < 0,001**	**-1,29 (-2,00;-0,57)**
Chorzy nie stosujący OCS	429	0,72 (0,61; 0,86)	450	1,16 (1,01; 1,34)	**0,62 (0,50; 0,77), p < 0,001**	**-0,44 (-0,64;-0,24)**

Wśród pacjentów z eozynofilią < 300 komórek/µl, odnotowano istotne zmniejszenie częstości zaostrzeń wśród pacjentów stosujących wyjściowo doustne kortykosteroidy: średnia roczna częstość zaostrzeń wyniosła 1,06 (95% CI: 0,70; 1,60) w grupie benralizumabu, oraz 2,38 (95% CI: 1,76; 3,23) w grupie placebo, częstość względna = 0,44 (95% CI: 0,26; 0,74), p = 0,002, różnica -1,33 (95% CI: -2,18; -0,47). Istotny efekt odnotowano pomimo stosunkowo małej liczebności chorych w tej podgrupie (33 vs 44, benralizumab vs placebo). Wśród chorych nie stosujących OCS, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą benralizumabu a placebo w rocznej częstości zaostrzeń (p = 0,082). Dla porównania, wśród chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń po zastosowaniu benralizumabu obserwowano zarówno wśród chorych stosujących wyjściowo OCS (częstość względna = 0,38 [95% CI: 0,23; 0,61], p < 0,001), jak i nie stosujących tych leków (częstość względna = 0,62 [95% CI: 0,50; 0,77], p < 0,001), więc efektywność benralizumabu wśród tych pacjentów nie była zależna od stosowania wyjściowo OCS.

7.4.1.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy związanych z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją

Informacje odnośnie rocznej częstości zaostrzeń związanych z koniecznością wizyty na oddziale ratunkowym (SOR), lub hospitalizacji odnaleziono jedynie dla podgrupy chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl – analizy dla chorych z eozynofilią 150-299 komórek/µl nie były dostępna dla tego punktu końcowego, podobnie analizy w podgrupie chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl (w związku z tym, nie

przedstawiano również danych dla podgrupy z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl). W tabeli poniżej podsumowano uzyskane dane.

Tabela 80. Roczna częstość zaostrzeń astmy związanych z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją, badania *SIROCCO* oraz *ZONDA*.

Badanie	BEN Q8W + SoC		PBO + SoC		Częstość względna (95% CI), p	Bezwzględna różnica (95% CI)
	N	częstość (95% CI)	N	częstość (95% CI)		
≥ 150 komórek/µl						
***SIROCCO* (*Goldman 2017*)**	325	0,12 (0,08; 0,18)	306	0,23 (0,16; 0,32)	**0,54 (0,32; 0,90), p = 0,018**	**-0,10 (-0,19;-0,02)**
***ZONDA* (*Nair 2017*)**	73	0,02 (0,00; 0,18)	75	0,32 (0,16; 0,65)	**0,07 (0,01; 0,63), p = 0,018**	**-0,30 (-0,53;-0,07)**

Zarówno w badaniu *SIROCCO*, jak i w próbie *ZONDA*, średnia roczna częstość zaostrzeń astmy związanych z wizytą na SOR lub hospitalizacją była istotnie mniejsza u chorych otrzymujących benralizumab, niż u chorych otrzymujących placebo: 0,12 (95% CI: 0,08; 0,18) vs 0,23 (95% CI: 0,16; 0,32) w badaniu *SIROCCO* oraz 0,02 (95% CI: 0,00; 0,18) vs 0,32 (95% CI: 0,16; 0,65) w badaniu *ZONDA*. Względne roczne częstości zaostrzeń związanych z wizytą na SOR w grupie benralizumabu w stosunku do grupy kontrolnej w badaniach *SIROCCO* oraz *ZONDA* wyniosły odpowiednio 0,54 (95% CI: 0,32; 0,90), p = 0,018 oraz 0,07 (95% CI: 0,01; 0,63), p = 0,018, natomiast bezwzględne różnice wyniosły odpowiednio -0,10 (95% CI: -0,19; -0,02) oraz -0,30 (95% CI: -0,53; -0,07).

7.4.1.3 Odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem astmy po randomizacji

Informacje odnośnie odsetka chorych z przynajmniej jednym zaostrzeniem astmy występującym w trakcie badania podano w próbach *CALIMA* oraz *ZONDA*, jednak z uwagi na fakt, że w badaniu *CALIMA* przedstawiono wyniki jedynie dla grupy eozynofilii ≥ 300 komórek/µl, zgodnie z przyjętym podejściem dokładne obliczenia przedstawiono jedynie dla badania *ZONDA* (chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl). W badaniu *CALIMA*, wśród chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl liczba zaostrzeń wyniosła odpowiednio w grupie benralizumabu oraz placebo 163 i 270, a liczba i odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem odpowiednio 95 (40%) i 126 (51%). Tabela poniżej przedstawia wyniki oceny opisywanego punktu końcowego w badaniu *ZONDA*.

Tabela 81. Odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem astmy po randomizacji, badanie *ZONDA*.

BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI) (obliczone przez autorów badania)
≥ 150 komórek/µl				
17/73 (23%)	39/75 (52%)	0,45 (0,28; 0,72) p = 0,0008	-0,29 (-0,44; -0,14) NNT = 4 (3; 8) p = 0,0002	0,28 (0,14; 0,56), p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *ZONDA*, 23% chorych otrzymujących benralizumab doświadczyło przynajmniej 1 zaostrzenia astmy podczas terapii prowadzonej w ramach badania, w porównaniu do 52% chorych otrzymujących placebo. Szansa (obliczona przez autorów badania) na pojawienie się zaostrzenia choroby była zmniejszona o 72% po zastosowaniu benralizumabu w porównaniu do placebo, OR = 0,28 (95% CI: 0,14; 0,56) i wynik ten był znamienny statystycznie (p < 0,001). Na istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami wskazywał również wskaźnik ryzyka względnego, obliczony przez autorów niniejszej analizy – ryzyko pojawienia się zaostrzenia astmy podczas terapii benralizumabem było zmniejszone w stosunku do placebo o 55%: RR = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,72), p = 0,0008. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 8), a więc lecząc w danym czasie 4 chorych benralizumabem zamiast placebo, unikniemy jednego dodatkowego przypadku zaostrzenia astmy.

7.4.1.4 Czas do pierwszego zaostrzenia astmy

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny czasu do pierwszego zaostrzenia astmy. Analizy dla chorych z eozynofilią 150-299 komórek/µl nie były dostępna dla tego punktu końcowego, podobnie analizy w podgrupie chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl (w związku z tym, nie przedstawiano również danych dla podgrupy z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl). Ostatecznie przedstawiono jedynie dane z badania *ZONDA*, dla chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl.

Tabela 82. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy, badanie *ZONDA*.

Badanie	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	HR (95% CI), p
≥ 150 komórek/µl			
ZONDA (*Nair 2017*)	73	75	0,32 (0,17; 0,57), p < 0,001

Autorzy badania *ZONDA* przedstawili ocenę ryzyka wystąpienia zdarzenia zaostrzenia astmy w grupie benralizumabu wobec grupy placebo – lek istotnie zmniejszał ryzyko zaostrzenia astmy w danym czasie w porównaniu z placebo, o 68%: HR = 0,32 (95% CI: 0,17; 0,57), p < 0,001.

7.4.1.5 Czas do pierwszego zaostrzenia astmy związanego z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny czasu do pierwszego zaostrzenia astmy, które wymagało wizyty na SOR lub hospitalizacji. Analizy w większości ocenianych podgrup nie były dostępne dla tego punktu końcowego, więc ostatecznie przedstawiono jedynie dane z badania *ZONDA*, dla chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl.

Tabela 83. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy związanego z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją, badanie *ZONDA*.

Badanie	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	HR (95% CI), p
≥ 150 komórek/µl			
***ZONDA* (*Nair 2017*)**	73	75	**0,12 (0,01; 0,63), p = 0,042**

Ryzyko zaostrzenia astmy wymagającego wizyty na SOR lub hospitalizacji było zmniejszone o 88% po zastosowaniu benralizumabu, w porównaniu do placebo: HR = 0,12 (95% CI: 0,01; 0,63), p =0,042.

7.4.2 Ocena zużycia doustnych kortykosteroidów

7.4.2.1 Zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów

Ocena zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów została wykonana jedynie w badaniu *ZONDA* i jej wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej. W badaniu przedstawiono mediany wyjściowych dawek doustnych kortykosteroidów, mediany końcowych dawek, oraz mediany procentowego zmniejszenia dawki od wartości wyjściowej (ujemny wynik oznaczał zwiększenie dawki od wartości wyjściowej). Dodatkowo, autorzy wyróżnili również wyniki dla podgrupy chorych z eozynofilią 150-299 komórek/µl.

Tabela 84. Mediana dawki doustnych kortykosteroidów, badanie *ZONDA*.

BEN Q8W + SoC				PBO + SoC				BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC, p
N	Mediana wyjściowej dawki OCS (zakres) [mg/dzień]	Mediana końcowej dawki OCS (zakres) [mg/dzień]	Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)	N	Mediana wyjściowej dawki OCS (zakres) [mg/dzień]	Mediana końcowej dawki OCS (zakres) [mg/dzień]	Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)	
150-299 komórek/µl								
12	bd.	6,25 (0,0-30,0)	57,5% (-50,0%-100%)	11	bd.	5,0 (0,0; 15,0)	50,0% (0,0%-100,0%)	bd.

BEN Q8W + SoC				PBO + SoC				BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC, p
N	Mediana wyjściowej dawki OCS (zakres) [mg/dzień]	Mediana końcowej dawki OCS (zakres) [mg/dzień]	Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)	N	Mediana wyjściowej dawki OCS (zakres) [mg/dzień]	Mediana końcowej dawki OCS (zakres) [mg/dzień]	Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)	
≥ 150 komórek/µl								
73	10,0 (7,5-40,0)	5,0 (0,0-30,0)	75,0% (-50,0%-100,0%)	75	10,0 (7,5-40,0)	10,0 (0,0-40)	25,0% (-150,0%-100,0%)	p < 0,001

Chorzy z eozynofilią 150-299 komórek/µl

Podgrupa chorych z eozynofilią 150-299 komórek/µl, w której oceniono zmiany dawki doustnych kortykosteroidów była bardzo nieliczna w badaniu *ZONDA* – autorzy przedstawili wyniki dla 12 chorych leczonych benralizumabem, oraz dla 11 chorych otrzymujących placebo. Nie przedstawiono median wyjściowego dawkowania OCS, natomiast mediany dawki na końcu leczenia wynosiły 6,25 (zakres: 0,0-30,0) mg/dzień oraz 5,0 (zakres: 0,0-15,0) mg/dzień, odpowiednio w grupach benralizumabu oraz placebo. W obu grupach odnotowano zmniejszenie dawki w stosunku do wartości wyjściowej, ale nie oceniono istotności statystycznej różnic pomiędzy nimi. Mediana procentowego zmniejszenia dawki OCS w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 57,5% (zakres: -50,0%-100%) u pacjentów otrzymujących benralizumab, oraz 50,0% (zakres: 0,0%-100,0%) w grupie otrzymującej placebo.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Wśród chorych otrzymujących benralizumab, mediana wyjściowej dawki doustnych kortykosteroidów uległa zmniejszeniu od 10,0 (zakres: 7,5-40,0) mg/dzień do 5,0 (zakres: 0,0-30,0) mg dzień, a mediana procentowego zmniejszenia wyniosła 75,0% (zakres: -50,0%-100,0%). Dla porównania, w grupie placebo mediana dawek OCS liczbowo nie uległa zmianie: 10 (zakres: 7,5-40,0) mg/dzień wyjściowo, oraz 10 (zakres: 0,0-40) mg/dzień na końcu leczenia, a mediana procentowego zmniejszenia dawki OCS wyniosła 25,0% (zakres:-150,0%-100,0%). Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (p < 0,001), a więc benralizumab istotnie wpływał na możliwość zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów.

7.4.2.2 Liczba pacjentów z określonym zmniejszeniem dawki doustnych kortykosteroidów

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat liczby i odsetka pacjentów z badania *ZONDA*, którzy uzyskali określone zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów. Zmniejszenie wyrażono jako

określoną procentową redukcję dawki, lub uzyskanie końcowej dawki OCS ≤ 5,0 mg/dzień. W tabeli zamieszczono również informacje o liczbie oraz odsetku pacjentów z brakiem zmiany, lub wzrostem dawki OCS.

Tabela 85. Określone zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów, badanie *ZONDA*.

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI) (wyznaczone przez autorów badania)
			≥ 150 komórek/µl		
Liczba chorych ze 100% redukcją (%)^	22/42 (52,4%)	8/42 (19,0%)	**2,75 (1,38; 5,47) p = 0,0039**	**0,33 (0,14; 0,53) NNT = 3 (2; 8) p = 0,0007**	**4,19 (1,58; 11,12), p = 0,002**
Liczba chorych z ≥ 90% redukcją (%)	27/73 (37,0%)	9/75 (12,0%)	**3,08 (1,56; 6,10) p = 0,0012**	**0,25 (0,12; 0,38) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0002**	-
Liczba chorych z ≥ 75% redukcją (%)	37/73 (50,7%)	15/75 (20,0%)	**2,53 (1,53; 4,20) p = 0,0003**	**0,31 (0,16; 0,45) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001**	-
Liczba chorych z ≥ 50% redukcją (%)	48/73 (65,8%)	28/75 (37,3%)	**1,76 (1,26; 2,47) p = 0,0010**	**0,28 (0,13; 0,44) NNT = 4 (3; 8) p = 0,0003**	**3,03 (1,57; 5,86), p < 0,001**
Liczba chorych z ≥ 25% redukcją (%)	57/73 (78,1%)	38/75 (50,7%)	**1,54 (1,20; 1,99) p = 0,0009**	**0,27 (0,13; 0,42) NNT = 4 (3; 8) p = 0,0003**	**3,25 (1,62; 6,52), p < 0,001**
Liczba chorych z > 0% redukcją (%)	58/73 (79,5%)	40/75 (53,3%)	**1,49 (1,17; 1,90) p = 0,0012**	**0,26 (0,12; 0,41) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0005**	-
Liczba chorych z końcową dawką doustnych kortykosteroidów ≤ 5,0 mg/dzień	43/73 (58,9%)	25/75 (33,3%)	**1,77 (1,22; 2,57) p = 0,0028**	**0,26 (0,10; 0,41) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0013**	-
Liczba chorych ze wzrostem dawki lub brakiem zmiany (%)	15/73 (20,5%)	35/75 (46,7%)	**0,44 (0,26; 0,73) p = 0,0017**	**-0,26 (-0,41; -0,12) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0005**	-
Procentowa redukcja dawki doustnych kortykosteroidów od wartości wyjściowej ogółem	bd	bd	-	-	**4,12 (2,22; 7,63), p < 0,001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ w analizie uwzględniono pacjentów, których początkowa dawka doustnych kortykosteroidów wynosiła ≤ 12,5 mg pod koniec fazy *run-in*, gdyż oni kwalifikowali się do 100% redukcji, czyli przerwania doustnego leczenia kortykosteroidami.

Ogółem, szansa zmniejszenia dawki OCS w porównaniu do wartości wyjściowej, wyznaczona przez autorów badania, była ponad 4-krotnie wyższa w grupie chorych leczonych benralizumabem, niż w grupie chorych otrzymujących placebo: OR = 4,12 (95% CI: 2,22; 7,63) i wynik ten świadczył o istotnej statystycznie różnicy (p < 0,001). Chorzy z dawką doustnych kortykosteroidów ≤ 12,5 mg/dzień pod koniec fazy *run-in* (n = 42 w grupie benralizumabu oraz n = 42 w grupie placebo) kwalifikowali się do 100% redukcji dawki (wycofania OCS), i spośród tych chorych taką redukcję uzyskało 52,4% chorych leczonych benralizumabem, w porównaniu do 19,0% chorych otrzymujących placebo – różnice również były istotne statystycznie, OR = 4,19 (95% CI: 1,58; 11,12), p = 0,002.

Ogółem, w każdej wyróżnionej kategorii redukcji dawki OCS, obserwowano istotne wyniki wskazujące na korzyść benralizumabu. Ponadto, odsetek chorych bez redukcji dawki OCS, lub z jej wzrostem był istotnie niższy wśród chorych leczonych benralizumabem, w porównaniu do placebo: 20,5% vs 46,7%, RR = 0,44 (95% CI: 0,26; 0,73), NNT = 4 (95% CI: 3; 9).

7.4.3 Ocena parametrów czynności płuc

7.4.3.1 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie danych uzyskanych z analizowanych badań odnośnie zmian wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) podczas terapii benralizumabem oraz stosowania placebo w odnalezionych badaniach. Za istotnie kliniczną zmianę przyjmuje się ≥ 200 ml (*Kreindler 2020*).

Tabela 86. Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela.

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) [l] liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	
150-299 komórek/µl			
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	0,211 145/124	0,151 134/120	0,060 (-0,037; 0,157), p = 0,23
≥ 150 komórek/µl			
SIROCCO (*Goldman 2017*)	0,323 323/290	0,160 300/267	**0,163 (0,087; 0,239), p < 0,001**
CALIMA (*Goldman 2017*)	0,286 298/258	0,169 308/282	**0,116 (0,041; 0,191), p = 0,002**

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) [l] liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	
ZONDA (*Nair 2017*)	0,239 69/68	0,126 73/73	0,112 (-0,033; 0,258), p = 0,129
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)**	0,311 640/563	0,191 635/570	**0,120 (0,066; 0,173), p < 0,0001**
< 300 komórek/µl			
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	0,248 129/119	0,145 138/125	0,102 (-0,003; 0,208), p = 0,568^^
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	0,140 121/98	0,156 116/99	-0,015 (-0,127; 0,096), p = 0,7863
Wynik metaanalizy: model fixed, hete-rogeniczność p = 0,1300	-		0,048 (-0,027; 0,124), p = 0,2086
≥ 300 komórek/µl			
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	0,398 264/235	0,239 261/233	**0,159 (0,068; 0,249), p = 0,0006**
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	0,330 238/211	0,215 244/221	**0,116 (0,028; 0,204), p = 0,0102**
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	0,370 495/439	0,224 501/450	**0,146 (0,082; 0,209), p < 0,0001**

** z uwagi na fakt, że w publikacji *Goldman 2017* przedstawiono wyniki dla populacji dorosłych chorych otrzymujących wysokie dawki ICS, liczebność populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* przedstawiona w tej publikacji nie sumuje się do liczebności połączonej kohorty obu badań opisanej w publikacji *FitzGerald 2018*;
^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;
^^ tabela w publikacji wskazuje wartość 0,102 (95% CI: 0,003; 0,208), więc przedział wskazuje na istotny statystycznie wynik, jednak przeczy temu wartość p = 0,568 – uznano prezentowany przedział za błędny i najprawdopodobniej dolna granica powinna mieć wartość ujemną, co założono w analizie.

Chorzy z eozynofilią 150-299 komórek/µl

Informacje odnośnie zmian FEV_1 w podgrupie chorych z eozynofilią 150-299 komórek/µl przedstawiono w publikacji *FitzGerald 2018* i analiza dotyczyła połączonej grupy chorych z badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*.

Średnia zmiana od wartości wyjściowej w FEV_1 była nieco większa w grupie benralizumabu (i w przypadku tego leczenia była istotna klinicznie) niż w grupie kontrolnej, 0,211 vs 0,151 litra, ale różnice te nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: 0,060 (95% CI: -0,0037; 0,157) litra, p = 0,23.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

W podgrupie chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl, w każdym z analizowanych badań odnotowano istotnie większą poprawę FEV_1 w grupie benralizumabu (poprawa ta była istotna klinicznie), w porównaniu do grupy placebo. W połączonej analizie badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, średnia zmiana FEV_1 w

stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 0,311 litra, w porównaniu do 0,191 litra w grupie placebo. Różnica tych zmian wyniosła 0,120 (95% CI: 0,066; 0,173) litra i była znamienna statystycznie, p < 0,0001. Z kolei w badaniu *ZONDA* zmiana w wartości FEV_1 w grupie benralizumabu wyniosła 0,239 litra, natomiast w grupie placebo 0,126 litra, ale różnica pomiędzy tymi grupami w zmianie FEV_1 nie była istotna statystycznie: 0,112 (95% CI: -0,033; 0,258), p = 0,129.

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Ogółem, wśród chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupą benralizumabu oraz placebo w zmianie FEV_1, zarówno w badaniu *SIROCCO*, jak i w próbie *CALIMA*: różnice pomiędzy tymi grupami w zmianie FEV_1 wyniosły odpowiednio 0,102 (95% CI: 0,003; 0,208), p = 0,568 oraz -0,015 (95% CI: -0,127; 0,096), p = 0,7863. Metaanaliza (metoda odwrotnych wariancji) obu tych badań również nie wskazywała istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie FEV_1: 0,048 (95% CI: -0,027; 0,124), p = 0,2086.

Z kolei wśród chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl obserwowano zwiększenie wartości FEV_1 u chorych otrzymujących benralizumab, i było ono istotnie wyższe niż to obserwowane w grupie placebo – zmiany FEV_1 w połączonej populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* wyniosły 0,370 litra w grupie benralizumabu oraz 0,224 litra w grupie placebo (poprawy istotne klinicznie), natomiast różnica tych wartości wyniosła 0,146 (95% CI: 0,082; 0,209), p < 0,0001.

Podgrupy chorych wyróżnione z uwagi na wyjściowe stosowanie OCS

W publikacji *Bleecker 2018* przedstawiono dodatkową analizę wykonaną w połączonej populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, która miała na celu ocenę skuteczności benralizumabu w porównaniu do placebo, w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe stosowanie doustnych kortykosteroidów (OCS). Dodatkowo, w analizie przedstawiono wyniki w podziale na chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl oraz ≥ 300 komórek/µl. Dane odnośnie zmian wartości FEV_1 w podziale na wspomniane podgrupy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 87. Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela, podgrupy wyróżnione względem wyjściowej eozynofilii oraz wyjściowego stosowania OCS, połączona analiza badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Bleecker 2018*).

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	
< 300 komórek/µl			
Chorzy stosujący OCS	0,18 33/31	0,11 43/33	0,07 (-0,10; 0,23), p = 0,432
Chorzy nie stosujący OCS	0,20 217/186	0,16 211/191	0,05 (-0,03; 0,13), p = 0,264
≥ 300 komórek/µl			
Chorzy stosujący OCS	0,45 76/69	0,17 64/56	**0,28 (0,11; 0,45), p = 0,001**
Chorzy nie stosujący OCS	0,35 426/377	0,23 441/398	**0,12 (0,05; 0,18), p < 0,001**

^ średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*).

Wśród chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl nie wykazano znamiennych różnic w zmianach FEV_1 pomiędzy grupami benralizumabu oraz placebo, zarówno w populacji chorych stosujących wyjściowo OCS: 0,07 (95% CI: -0,10; 0,23), p = 0,432, jak i chorych nie stosujących wyjściowo doustnych kortykosteroidów, 0,05 (95% CI: -0,03; 0,13), p = 0,264. Z kolei w populacji pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl odnotowano istotny statystycznie wzrost wartości FEV_1 po zastosowaniu benralizumabu w porównaniu z placebo, zarówno wśród chorych stosujących wyjściowo OCS, jak i nie otrzymujących wyjściowo takiego leczenia – różnice pomiędzy grupą benralizumabu i placebo wyniosły w tych podgrupach odpowiednio 0,28 (95% CI: 0,11; 0,45) litra, p = 0,001 (różnica istotna klinicznie) oraz 0,12 (95% CI: 0,05; 0,18) litra, p < 0,001.

7.4.3.2 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) po podaniu leków rozkurczających oskrzela

Ocena zmiany FEV_1 mierzonej po podaniu leków rozkurczających oskrzela była dodatkowym punktem końcowym, który oceniono w publikacji *Mathur 2020*, prezentującej połączone wyniki badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*. Informacje odnośnie tego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej. Autorzy przedstawili wyniki zarówno w populacji ogólnej obu badań, jak również w podgrupach chorych stosujących wyjściowo OCS. Dodatkowo, wyniki przedstawiono osobno dla chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl oraz chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 88. Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) mierzonej po podaniu leków rozkurczających oskrzela, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Mathur 2020*).

Oceniana podgrupa	BEN Q8W + SoC, średnia (SD) [l]			PBO + SoC, średnia (SD) [l]			Różnica średnich zmian (95% CI), p
	wyjściowo	koniec leczenia	zmiana^	wyjściowo	koniec leczenia	zmiana^	
< 300 komórek/µl							
populacja ogółem	2,09 (0,71) n = 248	2,15 (0,76) n = 215	0,04 n = 209	2,04 (0,75) n = 249	2,03 (0,80) n = 233	-0,02 n = 221	0,06 (-0,00; 0,12), p = 0,0666
chorzy stosujący OCS	2,08 (0,65) n = 32	2,12 (0,60) n = 29	0,01 n = 29	1,86 (0,63) n = 44	1,76 (0,66) n = 35	-0,07 n = 35	0,08 (-0,08; 0,24), p = 0,3406
≥ 300 komórek/µl							
populacja ogółem	2,12 (0,76) n = 489	2,34 (0,81) n = 451	0,20 n = 436	2,15 (0,77) n =- 501	2,25 (0,82) n = 462	0,10 n = 452	**0,10 (0,04; 0,16), p = 0,0008**
chorzy stosujący OCS	1,81 (0,63) n = 73	2,31 (0,72) n = 69	0,40 n = 65	1,92 (0,68) n = 64	1,99 (0,78) n = 55	0,10 58/54	**0,30 (0,13; 0,47), p = 0,0008**

^ średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*).

W populacji chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianach wartości FEV_1 mierzonej po podaniu leków rozkurczających oskrzela, zarówno w populacji ogółem, jak i wśród chorych stosujących wyjściowo OCS. Różnice w zmianie FEV_1 pomiędzy benralizumabem a placebo dla tych grup wyniosły odpowiednio 0,06 (95% CI: -0,00; 0,12) litra, p = 0,0666 oraz 0,08 (95% CI: -0,08; 0,24) litra, p = 0,3406.

Z kolei w populacji chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, zarówno ogółem, jak i w podgrupie pacjentów otrzymujących wyjściowo doustne kortykosteroidy, stwierdzano istotną poprawę FEV_1,mierzonej po podaniu leków rozkurczających oskrzela, w grupie leczonej benralizumabem w porównaniu do grupy kontrolnej. W całej analizowanej grupie różnice między benralizumabem oraz placebo w analizowanym parametrze wyniosły 0,10 (95% CI: 0,04; 0,16) litra, p = 0,0008, natomiast w podgrupie chorych stosujących wyjściowo leczenie OCS różnice te wyniosły 0,30 (95% CI: 0,13; 0,47) litra, p = 0,0008.

7.4.3.3 Zmiana wartości natężonej pojemności życiowej (FVC) po podaniu leków rozkurczających oskrzela

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny zmiany FVC mierzonej po podaniu leków rozkurczających oskrzela, prezentowane w publikacji *Mathur 2020* w połączonej populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*. Autorzy przedstawili wyniki zarówno w populacji ogólnej obu badań, jak również w podgrupach chorych stosujących wyjściowo OCS. Dodatkowo, wyniki przedstawiono osobno dla chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl, oraz chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl.

Tabela 89. Zmiana wartości natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) mierzonej po podaniu leków rozkurczających oskrzela, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Mathur 2020*).

Oceniana podgrupa	BEN Q8W + SoC, średnia (SD) [l]			PBO + SoC, średnia (SD) [l]			Różnica średnich zmian (95% CI), p
	wyjściowo	koniec leczenia	zmiana^	wyjściowo	koniec leczenia	zmiana^	
< 300 komórek/µl							
populacja ogółem	3,22 (0,94) n = 248	3,30 (0,99) n = 215	0,04 n = 209	3,14 (1,00) n = 249	3,17 (1,05) n = 233	0,03 n = 221	0,02 (-0,06; 0,09), p = 0,6319
chorzy stosujący OCS	3,20 (0,93) n = 32	3,26 (0,84) n = 29	-0,01 n = 29	2,90 (0,85) n = 44	2,90 (0,97) n = 35	0,02 n = 35	-0,02 (-0,21; 0,16), p = 0,8202
≥ 300 komórek/µl							
populacja ogółem	3,30 (0,98) n = 489	3,49 (1,03) n = 451	0,18 n = 436	3,27 (1,02) n = 501	3,38 (1,05) n = 462	0,09 n = 451	**0,09 (0,03; 0,15), p = 0,0056**
chorzy stosujący OCS	3,08 (0,92) n = 73	3,45 (0,96) n = 69	0,28 n = 65	3,22 (1,01) n = 64	3,34 (1,11) n = 55	0,14 n = 54	0,14 (-0,04; 0,32), p = 0,1295

^ średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą otrzymującą benralizumab, a grupą kontrolną w wartości natężonej pojemności życiowej płuc (mierzonej po podaniu leków rozkurczających oskrzela) w populacji chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl, zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupie chorych otrzymujących wyjściowo OCS. Różnice w zmianach FVC pomiędzy grupą benralizumabu a placebo wyniosły 0,02 (95% CI: -0,06; 0,09) litra, p = 0,6319 w populacji ogółem, oraz -0,02 (95% CI: -0,21; 0,16) litra, p = 0,8202 w populacji chorych stosujących wyjściowo OCS.

7.4.3.4 Zmiana natężonego przepływu wydechowego FEF_{25-75}

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny zmian pomiaru natężonego przepływu wydechowego FEF_{25-75} mierzonego po podaniu leków rozkurczających oskrzela, prezentowane w publikacji *Mathur 2020* w połączonej populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*. Autorzy przedstawili wyniki zarówno w populacji ogólnej obu badań, jak również w podgrupach chorych stosujących wyjściowo OCS, w populacjach z eozynofilią < 300 komórek/µl oraz ≥ 300 komórek/µl.

Tabela 90. Zmiana natężonego przepływu wydechowego FEF_{25-75} mierzonego po podaniu leków rozkurczających oskrzela, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Mathur 2020*).

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) [l/s] liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	
< 300 komórek/µl			
populacja ogółem	0,03 231/209	-0,04 233/221	0,07 (-0,02; 0,17), p = 0,1268

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) [l/s] liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	
chorzy stosujący OCS	0,02 31/29	-0,12 38/35	0,14 (-0,08; 0,35), p = 0,2151
≥ 300 komórek/µl			
populacja ogółem	0,25 462/436	0,13 484/451	**0,12 (0,04; 0,21), p = 0,0051**
chorzy stosujący OCS	0,46 70/65	0,06 58/54	**0,40 (0,17; 0,64), p = 0,0009**

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów.

W populacji chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą benralizumabu oraz placebo w zmianie parametru FEF_{25-75} mierzonego po podaniu leku rozkurczającego oskrzela – różnica pomiędzy tymi grupami wyniosła 0,07 (95% CI: -0,02; 0,17) litra na sekundę, p = 0,1268 w populacji ogółem, oraz 0,14 (95% CI: -0,08; 0,35) litra na sekundę, p = 0,2151 w podgrupie chorych stosujących wyjściowo OCS.

Z kolei wśród pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupie chorych stosujących wyjściowo OCS, benralizumab istotnie zwiększał wartość parametru FEF_{25-75} w porównaniu z placebo: różnica między tymi dwoma grupami wyniosła 0,12 (95% CI: 0,04; 0,21) litra na sekundę, p = 0,0051 w populacji ogółem, 0,40 (95% CI: 0,17; 0,64) litra na sekundę, p = 0,0009.

7.4.3.5 Odwracalność obturacji

W publikacji *Mathur 2020* przedstawiono informacje odnośnie wyników próby odwracalności obturacji, wśród pacjentów wyróżnionych względem wyjściowej eozynofilii oraz w podziale na wszystkich chorych oraz tych, którzy wyjściowo stosowali doustne kortykosteroidy (OCS). Autorzy nie podali dokładnej definicji tego punktu końcowego, ale najczęściej odwracalność definiuje się w kontekście zmiany FEV_1 po podaniu leku rozkurczającego oskrzela w stosunku do wartości przed podaniem leku. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 91. Zmiana odwracalności obturacji, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Mathur 2020*).

Oceniana podgrupa	BEN Q8W + SoC, średnia odwracalność (SD) [l]		PBO + SoC, średnia odwracalność (SD) [l]	
	wyjściowo	koniec leczenia	wyjściowo	koniec leczenia
< 300 komórek/µl				
populacja ogółem	0,39 (0,23) n = 243	0,24 (0,22) n = 215	0,39 (0,37) n = 245	0,23 (0,20) n = 230

Oceniana podgrupa	BEN Q8W + SoC, średnia odwracalność (SD) [l]		PBO + SoC, średnia odwracalność (SD) [l]	
	wyjściowo	koniec leczenia	wyjściowo	koniec leczenia
chorzy stosujący OCS	0,36 (0,31) n = 32	0,21 (0,14) n = 29	0,37 (0,35) n = 43	0,20 (0,17) n = 34
≥ 300 komórek/µl				
populacja ogółem	0,42 (0,37) n = 489	0,26 (0,24) n = 450	0,41 (0,35) n = 494	0,28 (0,26) n = 461
chorzy stosujący OCS	0,32 (0,26) n = 73	0,29 (0,21) n = 69	0,39 (0,36) n = 63	0,29 (0,21) n = 69

Autorzy nie przedstawili średnich zmian, a jedynie wyjściowe oraz końcowe wartości odwracalności obturacji. Wśród chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, wyjściowa odwracalność obturacji wyniosła 0,39 (SD: 0,23) litra, i na końcu okresu leczenia benralizumabem uległa zmniejszeniu do 0,24 (0,22) litra – podobne zmiany obserwowano w grupie placebo, gdzie wartości te wyniosły odpowiednio 0,37 (SD: 0,35) litra oraz 0,20 (SD: 0,17) litra. Wśród pacjentów stosujących wyjściowo doustne glikokortykosteroidy, odwracalność obturacji w grupie leczonej benralizumabem wyniosła wyjściowo 0,36 (SD: 0,31) litra i na końcu okresu leczenia uległa zmniejszeniu do 0,21 (SD: 0,14) litra. Wyniki w grupie placebo również były zbliżone: 0,37 (SD: 0,35) litra oraz 0,20 (SD: 0,17) litra.

Podobne trendy odnotowano w podgrupie chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl – wśród chorych otrzymujących benralizumab i placebo zmiany odwracalności były podobne: 0,42 (SD: 0,37) litra vs 0,26 (SD: 0,24) litra w grupie benralizumabu (wartość początkowa vs końcowa), oraz 0,41 (SD: 0,35) litra vs 0,28 (SD: 0,26) litra w grupie placebo. Wartości te były również zbliżone w podgrupie chorych stosujących wyjściowo OCS –wśród pacjentów otrzymujących benralizumab wyjściowa odwracalność obturacji wyniosła 0,32 (SD: 0,26) litra, i na końcu okresu leczenia uległa zmniejszeniu do 0,29 (SD: 0,21) litra. W grupie placebo wyjściowa wartość wyniosła 0,39 (SD: 0,36) litra i uległa zmniejszeniu na końcu okresu podawania placebo do 0,29 (SD: 0,21) litra.

7.4.3.6 Zmiana szczytowego przepływu wydechowego PEF

Informacje odnośnie zmian wyniku porannego pomiaru szczytowego przepływu wydechowego (PEF, ang. *peak expiratory flow*) u pacjentów uczestniczących w badaniu *ZONDA* przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Lugogo 2018*. Dane odnośnie zmiany szczytowego przepływu wydechowego po 2 tygodniach leczenia, oraz po 28 tygodniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 92. Zmiana szczytowego przepływu wydechowego PEF mierzonego rano, badanie *ZONDA* (doniesienie *Lugogo 2018*).

Okres obserwacji	Średnia zmiana (LSM^) [l/min] liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	
≥ 150 komórek/µl			
Tydzień 2	20,26 72/73	1,53 75/75	**18,73 (3,71; 33,74), p = 0,015**
Tydzień 28	39,78 68/73	9,77 67/75	**30,01 (4,26; 55,76), p = 0,023**

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów.

Po 2 tygodniach leczenia benralizumabem w ramach badania *ZONDA* zaobserwowano większą poprawę parametru PEF mierzonego rano w grupie benralizumabu, w porównaniu do grupy placebo - różnice wyniosły 18,73 (95% CI: 3,71; 33,74) litrów/minutę i były znamienne statystycznie (p = 0,015). W dalszych tygodniach leczenia obserwowano zwiększenie poprawy parametru PEF i na końcu 28-tygodniowego okresu leczenia różnica wartości ocenianego parametru w grupie otrzymującej benralizumab, w porównaniu do grupy placebo wyniosła 30,01 (95% CI: 4,26; 55,76) litrów/minutę i była znamienna statystycznie (p = 0,023).

7.4.4 Ocena objawów astmy

7.4.4.1 Łączny wynik oceny objawów astmy

W tabeli poniżej zestawiono łączny wynik oceny objawów astmy, który był punktem końcowym ocenianym we wszystkich trzech badaniach włączonych do niniejszej analizy: *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*. Wyniki przedstawiono w podziale na wyjściową eozynofilię pacjentów. Niższy liczbowo wynik oznaczał poprawę objawów astmy.

Tabela 93. Łączny wynik objawów astmy, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*.

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	
≥ 150 komórek/µl			
SIROCCO (*Goldman 2017*)	-1,18 320/221	-0,95 306/213	**-0,23 (-0,41;-0,06), p = 0,009**
CALIMA (*Goldman 2017*)	-1,24 298/227	-1,08 314/242	-0,16 (-0,33; 0,01), p = 0,073

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	
ZONDA (*Nair 2017*)	-0,71 73/68	-0,53 75/67	-0,18 (-0,51; 0,16), p = 0,291
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	-1,22 637/457	-1,03 647/468	**-0,19 (-0,31;-0,07), p = 0,0027**
< 300 komórek/µl			
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	-1,06 127/91	-0,77 139/99	**-0,29 (-0,57;-0,01), p = 0,0431**
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	-0,95 124/85	-0,95 122/89	0,01 (-0,28; 0,29), p = 0,9663
Wynik metaanalizy: model fixed, p = 0,1411	-		-0,14 (-0,34; 0,06), p = 0,1616
≥ 300 komórek/µl			
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	-1,30 263/178	-1,04 267/180	**-0,25 (-0,45;-0,06), p = 0,0118**
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	-1,40 237/185	-1,16 247/187	**-0,23 (-0,43;-0,04), p = 0,0186**
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	-1,36 493/359	-1,10 510/365	**-0,26 (-0,40;-0,12), p = 0,0003**

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl, benralizumab poprawiał łączny wynik oceny objawów astmy w większym stopniu niż placebo, ale istotne statystycznie różnice odnotowano w przypadku badań pierwotnych jedynie w próbie *SIROCCO*: różnica w średniej zmianie od wartości wyjściowej oceny objawów astmy pomiędzy rozpatrywanymi grupami w tym badaniu wyniosła -0,23 (95% CI: -0,41; -0,06), p = 0,009. W badaniach *CALIMA* oraz *ZONDA* obserwowano liczbowo większą poprawę objawów astmy w grupie benralizumabu w porównaniu do placebo, ale różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej. W przypadku połączonych grup badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* wynik był jednak istotny, wskazując na znamiennie większą poprawę objawów po zastosowaniu benralizumabu, w porównaniu do placebo: -0,19 (95% CI: -0,31; -0,07), p = 0,0027.

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Wśród pacjentów z eozynofilią < 300 komórek/µl istotne różnice pomiędzy grupami benralizumabu oraz placebo odnotowano jedynie w badaniu *SIROCCO* – wskazywały one na większą poprawę objawów

astmy podczas terapii benralizumabem, w porównaniu do placebo: -0,29 (95% CI: -0,57; -0,01), p = 0,0431.

Dla porównania, wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, odnotowano istotny, korzystny efekt benralizumabu w obu badaniach (*SIROCCO* oraz *CALIMA*), a także w analizie w połączonej populacji obu tych prób: różnice pomiędzy grupą benralizumabu a placebo w łącznym wyniku oceny objawów astmy wyniosły -0,26 (95% CI: -0,40; -0,12), p = 0,0003.

Podgrupy chorych wyróżnione z uwagi na wyjściowe stosowanie OCS

W publikacji *Bleecker 2018* przedstawiono dodatkową analizę wykonaną w połączonej populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, która miała na celu ocenę skuteczności benralizumabu w porównaniu do placebo, w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe stosowanie doustnych kortykosteroidów (OCS) oraz wyjściową eozynofilię < 300 komórek/µl oraz ≥ 300 komórek/µl. Dane odnośnie zmian łącznego wyniku oceny objawów astmy w podziale na wspomniane podgrupy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 94. Łączny wynik objawów astmy w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowego stosowania OCS oraz wyjściowej eozynofilii, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA*.

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	
< 300 komórek/µl			
Chorzy stosujący OCS	-1,03 32/26	-0,72 43/31	-0,31 (-0,80; 0,18), p = 0,210
Chorzy nie stosujący OCS	-0,99 219/150	-0,89 218/157	-0,09 (-0,28; 0,10), p = 0,347
≥ 300 komórek/µl			
Chorzy stosujący OCS	-1,38 76/57	-1,15 65/49	-0,23 (-0,59; 0,13), p = 0,212
Chorzy nie stosujący OCS	-1,34 424/306	-1,12 449/318	**-0,22 (-0,36;-0,09), p = 0,001**

Wśród chorych z grupy eozynofilii < 300 komórek/µl, niezależnie od przyjmowania wyjściowo doustnych kortykosteroidów, nie stwierdzano znamiennych różnic pomiędzy grupami benralizumabu oraz placebo w łącznym wyniku oceny objawów astmy. Wśród chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl otrzymujących wyjściowo OCS, różnice pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami również nie były istotne. Natomiast śród pacjentów z tej populacji eozynofilii, którzy nie otrzymywali wyjściowo doustnych

kortykosteroidów, obserwowano istotnie większą poprawę łącznego wyniku objawów astmy w grupie chorych leczonych benralizumabem, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo: -0,22 (95% CI: -0,36; -0,09), p = 0,001.

7.4.4.2 Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat średnich zmian wyniku oceny objawów astmy według skali ACQ-6. Szczegółowy opis tej skali przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy, natomiast należy zaznaczyć, że niższy wynik kwestionariusza oznacza lepszą kontrolę objawów, a zmiana o ≥ 0,5 punktu jest uznawana za istotną klinicznie. Ujemna różnica średnich zmian wskazywała więc na korzyść benralizumabu.

Tabela 95. Ocena objawów astmy według kwestionariusza ACQ-6, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*.

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	
≥ 150 komórek/µl			
SIROCCO (*Goldman 2017*)	-1,27 321/233	-1,13 305/209	-0,15 (-0,31; 0,02), p = 0,084
CALIMA (*Goldman 2017*)	-1,30 300/226	-1,08 314/252	**-0,22 (-0,39;-0,06), p = 0,008**
ZONDA (*Nair 2017*)	-1,12 73/66	-0,57 75/67	**-0,55 (-0,86;-0,23), p = 0,001**
SIROCCO i *CALIMA* (*Fitz-Gerald 2018*)	-1,29 642/470	-1,10 646/478	**-0,18 (-0,30;-0,07), p = 0,0022**
< 300 komórek/µl			
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	-1,11 130/94	-0,89 138/97	-0,22 (-0,48; 0,05), p = 0,1066
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	-1,00 125/83	-0,89 122/92	-0,10 (-0,37; 0,16), p = 0,4488
Wynik metaanalizy: model fixed, p = 0,5303	-		-0,16 (-0,35; 0,03), p = 0,0942
≥ 300 komórek/µl			
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	-1,46 263/191	-1,17 267/186	**-0,29 (-0,48;-0,10), p = 0,0028**
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	-1,44 239/185	-1,19 247/197	**-0,25 (-0,44;-0,07), p = 0,0082**
SIROCCO i *CALIMA* (*Fitz-Gerald 2018*)	-1,45 495/371	-1,16 510/379	**-0,29 (-0,43;-0,16), p < 0,0001**

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Wśród pacjentów z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl, w większości badań (poza próbą *SIROCCO* według danych z publikacji *Goldman 2017*) obserwowano istotne różnice pomiędzy grupami otrzymującymi benralizumab oraz placebo, wskazujące na większą poprawę objawów choroby po zastosowaniu benralizumabu. W każdym przypadku, zmiany od wartości wyjściowej świadczyły o istotnej klinicznie poprawie (zmiana o ≥ 0,5 punktu). W połączonej analizie badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* różnice pomiędzy opisywanymi grupami w średniej zmianie wyniku oceny skali ACQ-6 wyniosły -0,18 (95% CI: -0,30; -0,07), co było znamiennym statystycznie wynikiem (p = 0,0022). Różnica ta była wyraźniejsze w badaniu *ZONDA*, gdzie wyniosła -0,55 (95% CI: -0,86; -0,23), p = 0,001 (różnica istotna klinicznie).

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Wśród chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl, nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w badaniu *SIROCCO*, jak i w próbie *CALIMA*, choć w obu przypadkach różnice wskazywały liczbowo na korzyść benralizumabu: -0,22 (95% CI: -0,48; 0,05), p = 0,1066 w badaniu *SIROCCO* oraz -0,10 (95% CI: -0,37; 0,16) w badaniu *CALIMA*. W metaanalizie obu tych badań (metoda odwrotnych wariancji) również nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: -0,16 (95% CI: -0,35; 0,03), p = 0,0942.

Z kolei w podgrupie chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, w obu badaniach stwierdzano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami, wskazujące na korzyść benralizumabu. W połączonej populacji obu tych badań różnica średnich zmian wyniku ACQ-6 wyniosła -0,29 (95% CI: -0,43; -0,16), p < 0,0001.

Zaznaczyć należy, że w każdej z analizowanych grup obserwowana zmiana wyniku ACQ-6 była istotna klinicznie (zmiana o ≥ 0,5 punktu).

Podgrupy chorych wyróżnione z uwagi na wyjściowe stosowanie OCS

W publikacji *Bleecker 2018* przedstawiono dodatkową analizę wykonaną w połączonej populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, która miała na celu ocenę skuteczności benralizumabu w porównaniu do placebo, w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe stosowanie doustnych kortykosteroidów (OCS) oraz wyjściową eozynofilię < 300 komórek/µl oraz ≥ 300 komórek/µl. Dane odnośnie oceny

objawów astmy według kwestionariusza ACQ-6 w podziale na wspomniane podgrupy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 96. Ocena objawów astmy według kwestionariusza ACQ-6 w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowego stosowania OCS oraz wyjściowej eozynofilii, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA*.

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	
< 300 komórek/µl			
Chorzy stosujący OCS	-1,12 33/25	-0,65 43/28	-0,47 (-0,99; 0,04), p = 0,072
Chorzy nie stosujący OCS	-1,04 222/152	-0,92 217/161	-0,12 (-0,31; 0,07), p = 0,217
≥ 300 komórek/µl			
Chorzy stosujący OCS	-1,58 75/60	-0,96 65/49	**-0,62 (-0,98;-0,26), p < 0,001**
Chorzy nie stosujący OCS	-1,43 427/316	-1,20 449/334	**-0,23 (-0,37;-0,10), p < 0,001**

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

Wśród pacjentów z eozynofilią < 300 komórek/µl nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupą benralizumabu oraz grupą placebo, zarówno u pacjentów otrzymujących wyjściowo OCS, jak i u pacjentów nie stosujących takiego leczenia. U pacjentów stosujących wyjściowo OCS, różnica pomiędzy grupą benralizumabu oraz placebo w średniej zmianie wyniku ACQ-6 od wartości wyjściowej wyniosła -0,47 (95% CI: -0,99; 0,04), p = 0,072. Wśród chorych nie stosujących wyjściowo doustnych kortykosteroidów, różnica ta wyniosła -0,12 (95% CI: -0,31; 0,07), p = 0,217.

Dla porównania, wśród chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, w obu podgrupach (chorzy stosujący wyjściowo OCS oraz nie stosujący takiego leczenia) odnotowano znamienne statystycznie wyniki, wskazujące na większą poprawę objawów choroby u pacjentów leczonych benralizumabem, w porównaniu do placebo: różnice średnich pomiędzy tymi grupami wyniosły -0,62 (95% CI: -0,98; -0,26), p < 0,001 w grupie chorych stosujących wyjściowo OCS, oraz -0,23 (95% CI: -0,37; -0,10), p < 0,001 u chorych nie stosujących wyjściowo takiego leczenia.

W przypadku obu podgrup, dla każdej z analizowanych interwencji obserwowane zmiany wyniku ACQ-6 były istotne klinicznie (zmiana ≥ 0,5 punktu).

7.4.5 Punkty końcowe oceniane samodzielnie przez pacjenta (PROs)

W rozdziałach poniżej przedstawiono punkty końcowe określone jako PROs (ang. *patient-reported outcomes*), które dotyczyły samodzielnego monitorowania przez pacjenta objawów choroby oraz ich kontroli, prowadzonego przy pomocy elektronicznego dziennika *Asthma Daily Diary*. Przedstawione punkty końcowe dotyczyły codziennej aktywności, konieczności ograniczenia intensywności wykonywanych czynności oraz odczucia zmęczenia, a także konieczności użycia dodatkowego leczenia ratunkowego. Pacjenci uzupełniali prowadzony dziennik dwa razy dziennie (rano i wieczorem).

Pytania odnośnie ograniczenia aktywności oraz odczucia zmęczenia pacjenci oceniali na 5-punktowej skali (0-4), gdzie 0 oznaczało brak ograniczeń/brak wystąpienia objawu, a 4 oznaczało całkowite ograniczenie/ciągłą obecność objawu. Zużycie leków ratunkowych oceniano jako całkowitą liczbę aplikacji poszczególnych dawek leku ratunkowego (liczbę wziewów leku, ang. *puffs*). Codzienne zużycie leków ratunkowych było sumą dziennych i nocnych aplikacji leków ratunkowych. Okresem w którym wyjściowo ustalano codzienne zużycie leków ratunkowych był okres 10 dni przed randomizacją. Przedstawione wartości codziennego zużycia leków ratunkowych były średnią z 14 dni oceny, gdy dane były dostępne dla ≥ 7 dni oceny. W przypadku gdy dane były dostępne dla mniejszej liczby dni, liczono średnie 3-dniowe oraz 7-dniowe, odpowiednio gdy dostępne były dane z ≥ 2 dni lub ≥ 4 dni. Odsetek nocnych przebudzeń wymagających zastosowania leczenia ratunkowego obliczano jako odsetek nocy z przebudzeniem wymagających podania leczenia ratunkowego w ciągu okresu, w którym podsumowywano dostępne dane (czyli 3, 7 lub 14 dni, jak powyżej).

7.4.5.1 Ocena codziennej aktywności i zmęczenia

Samodzielną ocenę ograniczenia codziennej aktywności przez pacjenta przedstawiono w publikacji *O'Quinn 2019*, dla połączonej populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej eozynofilii. Dane odnośnie poszczególnych ograniczeń codziennej aktywności oraz oceny zmęczenia w czasie 14-dniowego monitorowania tych parametrów w dzienniku kontroli astmy podsumowano w tabeli poniżej. Niższy wynik (lub ujemna różnica różnic pomiędzy grupami) wskazywał na poprawę codziennej aktywności i objawów zmęczenia.

Tabela 97. Ograniczenie aktywności oraz ocena zmęczenia, połączona populacja badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (publikacja *O'Quinn 2019*).

Oceniana pod-grupa	BEN Q8W + SoC			PBO + SoC			Średnia różnica^ (95% CI), p
	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	
Ograniczenie aktywności							
≥ 150 komórek/µl	639	1,8 (0,7)	-0,73	647	1,7 (0,7)	-0,59	**-0,14 (-0,23;-0,06), p < 0,001**
< 300 komórek/µl	253	1,9 (0,8)	-0,60	261	1,7 (0,7)	-0,42	**-0,18 (-0,31;-0,05), p = 0,008**
≥ 300 komórek/µl	501	1,8 (0,7)	-0,83	514	1,8 (0,7)	-0,66	**-0,16 (-0,26;-0,06), p = 0,001**
Unikanie aktywności							
≥ 150 komórek/µl	639	1,8 (0,8)	-0,75	647	1,8 (0,8)	-0,60	**-0,15 (-0,24;-0,06), p < 0,001**
< 300 komórek/µl	253	1,9 (0,8)	-0,62	261	1,8 (0,8)	-0,43	**-0,19 (-0,33;-0,05), p = 0,009**
≥ 300 komórek/µl	501	1,8 (0,8)	-0,85	514	1,8 (0,8)	-0,68	**-0,16 (-0,26;-0,06), p = 0,001**
Konieczność ograniczenia intensywności wykonywanych aktywności							
≥ 150 komórek/µl	639	1,9 (0,8)	-0,76	647	1,9 (0,8)	-0,59	**-0,17 (-0,26;-0,08), p < 0,001**
< 300 komórek/µl	253	2,0 (0,8)	-0,62	261	1,9 (0,8)	-0,42	**-0,20 (-0,34;-0,05), p = 0,008**
≥ 300 komórek/µl	501	1,9 (0,8)	-0,87	514	1,9 (0,8)	-0,68	**-0,19 (-0,30;-0,09), p < 0,001**
Postrzeganie zmęczenia							
≥ 150 komórek/µl	639	1,9 (0,8)	-0,71	647	1,9 (0,7)	-0,61	**-0,10 (-0,19;-0,01), p = 0,026**
< 300 komórek/µl	253	2,0 (0,8)	-0,62	261	1,9 (0,8)	-0,51	-0,11 (-0,25; 0,03), p = 0,129
≥ 300 komórek/µl	501	1,9 (0,8)	-0,82	514	1,9 (0,7)	-0,67	**-0,14 (-0,25;-0,04), p = 0,005**

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl, obserwowano poprawę ograniczeń związanych z codzienną aktywnością wśród pacjentów otrzymujących benralizumab, i była ona istotnie wyższa w porównaniu do wyniku w grupie placebo. Wynik oceny ograniczenia aktywności uległ zmniejszeniu o 0,14 punktów w grupie benralizumabu w porównaniu z grupą placebo: -0,14 (95% CI: -0,23; -0,06), p

< 0,001. Podobne różnice pomiędzy analizowanymi grupami odnotowano dla oceny unikania codziennej aktywności: -0,15 (95% CI: -0,24; -0,06), p < 0,001 oraz konieczności ograniczenia intensywności wykonywanych aktywności: -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08), p < 0,001. Również postrzeganie zmęczenia w kontekście codziennej aktywności uległo poprawie u chorych leczonych benralizumabem w porównaniu z placebo – różnice pomiędzy grupami w średniej zmianie wyniku oceny tego parametru wyniosły -0,10 (95% CI: -0,19; -0,01), p = 0,026.

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Wśród chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, benralizumab w istotnie większym stopniu poprawiał ograniczenia codziennej aktywności leczonych pacjentów, niż placebo – różnice w zmianie od wartości wyjściowej wyniku oceny ograniczeń aktywności pomiędzy analizowanymi grupami wyniosły -0,18 (95% CI: -0,31; -0,05), p = 0,008, różnice w ocenie unikania codziennej aktywności wyniosły -0,19 (95% CI: -0,33; -0,05), p = 0,009, natomiast różnice w ocenie konieczności ograniczenia intensywności prowadzonych aktywności wyniosły -0,20 (95% CI: -0,34; -0,05), p = 0,008. W przypadku oceny postrzegania zmęczenia odnotowano liczbowo większą poprawę podczas stosowania benralizumabu w porównaniu do placebo, ale różnica nie była znamienna statystycznie: -0,11 (95% CI: -0,25; 0,03), p = 0,129.

Dla porównania, wśród chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl w każdym z ocenianych parametrów stwierdzono istotną poprawę w grupie benralizumabu w porównaniu do grupy placebo, w tym dla oceny postrzegania zmęczenia: -0,14 (95% CI: -0,25; -0,04), p = 0,005.

7.4.5.2 Ocena użycia dodatkowego leczenia ratunkowego

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie zużycia leków ratunkowych w ciągu 14-dniowego monitorowania tego parametru w dzienniku kontroli astmy przez pacjenta, a także odsetek nocy z przebudzeniami wymagającymi zastosowania leczenia ratunkowego w tym okresie. Dane pochodziły z publikacji *O'Quinn 2019* i dotyczyły oceny w połączonej populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*. Wyniki przedstawiono w podziale względem wyjściowej eozynofilii.

Tabela 98. Zużycie leków ratunkowych i odsetek nocy z przebudzeniami wymagającymi podania leczenia ratunkowego, połączona populacja badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (publikacja *O'Quinn 2019*).

Oceniana podgrupa	BEN Q8W + SoC			PBO + SoC			Średnia różnica^ (95% CI), p
	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	
Codzienne zużycie leków ratunkowych [liczba wziewów]							
≥ 150 komórek/µl	637	2,7 (2,4)	-2,58	647	2,9 (3,7)	-2,13	**-0,45 (-0,82;-0,07), p = 0,019**
< 300 komórek/µl	251	5,1 (5,7)	-2,12	261	4,8 (5,6)	-1,92	-0,19 (-0,80; 0,42), p = 0,532^^
≥ 300 komórek/µl	500	4,4 (4,1)	-2,93	514	5,1 (7,0)	-2,23	**-0,71 (-1,12;-0,29), p < 0,001**
Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy [liczba wziewów]							
≥ 150 komórek/µl	639	1,9 (2,0)	-1,08	647	2,0 (3,1)	-0,92	-0,16 (-0,33; 0,02), p = 0,075
< 300 komórek/µl	253	2,1 (2,8)	-0,84	261	2,0 (2,5)	-0,84	0,00 (-0,28; 0,28), p = 0,998
≥ 300 komórek/µl	501	1,9 (2,0)	-1,28	514	2,1 (3,3)	-0,92	**-0,36 (-0,56;-0,17), p < 0,001**
Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia [liczba wziewów]							
≥ 150 komórek/µl	642	2,7 (2,4)	-1,44	647	2,9 (3,7)	-1,17	**-0,27 (-0,49;-0,05), p = 0,016**
< 300 komórek/µl	254	3,0 (3,1)	-1,18	261	2,8 (3,2)	-1,04	-0,14 (-0,50; 0,22), p = 0,446
≥ 300 komórek/µl	501	2,6 (2,3)	-1,67	514	3,0 (3,9)	-1,28	**-0,40 (-0,63;-0,16), p < 0,001**
Odsetek nocnych przebudzeń wymagających zastosowania leczenia ratunkowego							
≥ 150 komórek/µl	639	50% (40%)	-36%	647	50% (40%)	-34%	-2 (-5; 1), p = 0,116
< 300 komórek/µl	253	50% (40%)	-34%	261	50% (40%)	-33%	1 (-6; 4), p = 0,771
≥ 300 komórek/µl	501	50% (40%)	-38%	514	50% (40%)	-34%	**-4 (-7;-1), p = 0,013**

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

^^ w tabeli w publikacji przedstawiono wartość -0,19 (-0,80; -0,42), p = 0,532, więc przedział wskazywał na istotność wyniku, a wartość p – na brak istotności; uznano ten zapis za błędny i przyjęto brak istotności różnic zgodnie z wartością p; założono, że wartość różnicy wynosiła -0,19 (-0,80; 0,42) – o poprawności takiego podejścia świadczy fakt, że zarówno zużycie leków w ciągu dnia, jak i w ciągu nocy nie było w tej podgrupie istotne statystycznie.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Ogółem, wśród chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl otrzymujących benralizumab odnotowano istotne zmniejszenie liczby codziennych wziewów leków ratunkowych – różnice w średniej zmianie od wartości wyjściowej liczby wziewów leku ratunkowego pomiędzy grupą benralizumabu a placebo wyniosły -0,45 (95% CI: -0,82; -0,07) i były znamienne statystycznie (p = 0,019). Największe różnice odnotowano w zmniejszeniu zużycia leków ratunkowych w ciągu dnia – dla tej oceny różnice średnich zmian liczby wziewów leku ratunkowego pomiędzy grupą benralizumabu oraz placebo wyniosły -0,27 (95% CI: -0,49; -0,05) i były znamienne statystycznie (p = 0,016), natomiast w ocenie zmian zużycia leków ratunkowych w ciągu nocy obserwowane różnice nie były istotne: -0,16 (95% CI: -0,33; 0,02), p = 0,075.

W opisywanej podgrupie chorych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie odsetka nocnych przebudzeń, które związane były z objawami wymagającymi zastosowania leczenia ratunkowego: różnica pomiędzy grupą benralizumabu a placebo dla tego parametru wyniosła -2 (95% CI: -5; 1) punktów procentowych i nie była znamienna statystycznie (p = 0,116).

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Wśród chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl obserwowano liczbową poprawę zużycia leków ratunkowych po zastosowaniu benralizumabu, ale różnice wobec grupy placebo nie były istotne statystycznie w żadnym z przeprowadzonych porównań. Dla oceny codziennego zużycia leków ratunkowych różnica ta wyniosła -0,19 (95% CI: -0,80; 0,42) i nie była znamienna statystycznie (p = 0,532) – podobnie, nie stwierdzono znamiennych różnic w ocenie zarówno zużycia leków ratunkowych w ciągu dnia, jak również w ciągu nocy. Nie stwierdzono również znamiennej różnicy między analizowanymi grupami w zmianie odsetka nocy z przebudzeniami, które skutkowały koniecznością zastosowania leczenia ratunkowego: różnica zmian od wartości wyjściowej tego odsetka pomiędzy grupą benralizumabu oraz placebo wyniosła 1 (95% CI: -6, 4) punktów procentowych i nie była znamienna statystycznie (p = 0,771).

Dla porównania, w grupie chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl w przypadku każdego z rozpatrywanych parametrów zaobserwowano istotnie większą poprawę zużycia leków ratunkowych po zastosowaniu benralizumabu w porównaniu do placebo. Różnica średniej zmiany codziennego zużycia leków ratunkowych wyniosła -0,71 (95% CI: -1,12; -0,29) i była znamienna statystycznie (p < 0,001), podobnie jak różnice w zmianie zużycia leków ratunkowych zarówno w ciągu dnia, jak i w ciągu nocy. Istotnej poprawie uległ też odsetek nocy z wybudzeniami, w których konieczne było zastosowanie

leczenia ratunkowego – różnica pomiędzy grupą benralizumabu a placebo była znamienna statystycznie i wyniosła -4 (95% CI: -7; -1), p = 0,013.

7.4.6 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat zmian wyniku kwestionariusza AQLQ, oceniającego jakość życia pacjentów z astmą. Przedstawiono informacje odnośnie wyników w podgrupie chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl z badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*. Z uwagi na fakt, że dla tego punktu nie były dostępne dane dla podgrupy chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl, nie przedstawiono wyników dla podgrupy z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl. Szczegółowy opis zastosowanego kwestionariusza przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy, należy natomiast zaznaczyć, że niższy wynik kwestionariusza oznaczał większe upośledzenie jakości życia (a więc dodatnia różnica w grupie benralizumabu wobec placebo oznaczała poprawę jakości życia). Zmiana o ≥ 0,5 punktu była uznawana za istotną klinicznie.

Tabela 99. Ocena jakości życia według kwestionariusza AQLQ, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*.

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q8W + SoC	PBO + SoC	
≥ 150 komórek/µl			
SIROCCO (*Goldman 2017*)	1,37 307/226	1,18 294/204	**0,19 (0,01; 0,37), p = 0,036**
CALIMA (*Goldman 2017*)	1,39 292/221	1,19 305/245	**0,20 (0,02; 0,38), p = 0,029**
ZONDA (*Nair 2017*)	1,08 72/67	0,63 75/68	**0,45 (0,14; 0,76), p = 0,004**
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	1,38 619/458	1,19 624/465	**0,19 (0,07; 0,31), p = 0,0025**

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów.

Wśród chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl obserwowano znamiennie wyższą poprawę jakości życia po zastosowaniu benralizumabu, niż po zastosowaniu placebo, w każdym z trzech analizowanych badań. W połączonej grupie badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (publikacja *FitzGerald 2018*) różnica w zmianie od wartości wyjściowej wyniku oceny AQLQ pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła 0,19 (95% CI: 0,07; 0,31) i była znamienna statystycznie p = 0,0025 – podobnie, istotne różnice stwierdzano również w obrębie poszczególnych populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*. W badaniu *ZONDA* obserwowane różnice

również były znamienne statystycznie, a obserwowany efekt był wyższy niż w pozostałych badaniach – różnica w zmianie wyniku oceny jakości życia wyniosła 0,45 (95% CI: 0,14; 0,76) punktu, p = 0,004.

Zarówno w grupie chorych otrzymujących benralizumab, jak i w grupie otrzymującej placebo obserwowane zmiany wyniku AQLQ były istotne kliniczne (zmiana ≥ 0,5 punktu).

7.5 Bezpieczeństwo

W próbie klinicznej *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) bezpieczeństwo stosowanej terapii oceniano w populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Autorzy przedstawili wyniki w całej populacji bezpieczeństwa oraz w podgrupach pacjentów przyjmujących wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów (ICS, ang. *inhaled* corticosteroids z podziałem według wyjściowej eozynofilii (< 300 komórek/µl, n = 395 i ≥ 300 komórek/µl, n = 809), z wyszczególnieniem stosowanych schematów leczenia co 8 lub co 4 tygodnie (BEN Q8W + SoC, n = 394 i BEN Q4W + SoC, n = 403; czterech pacjentów z grupy BEN Q8W + SoC zostało uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa w grupie BEN Q4W + SoC ze względu na przyjęcie dodatkowych dawek benralizumabu) w porównaniu do placebo (PBO + SoC, n = 407). Według ChPL w aktualnie stosowanym schemacie leczenia benralizumab stosuje się w dawce 30 mg co 8 tygodni (pierwsze 3 dawki co 4 tygodnie), więc dane pacjentów włączonych do tego schematu zostały wyszczególnione w niniejszej analizie (dane w odniesieniu do dawkowania co 4 tygodnie zamieszczono w załączniku). Do badania włączano dorosłych oraz dzieci w wieku od 12 do < 18 lat, a wyniki przedstawiono w populacji mieszanej (odsetek dzieci w odniesieniu do całej populacji był niewielki). Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w trakcie wizyt kontrolnych, od momentu włączenia do badania, poprzez okres skryningu lub fazy wstępnej badania (*run-in period*), okres leczenia oraz podczas końcowej wizyty (ang. *follow-up visit*) w 56. tygodniu okresu obserwacji.

W badaniu *CALIMA* (*FitzGerald 2016*), podobnie jak w próbie *SIROCCO*, autorzy analizowali bezpieczeństwo benralizumabu w populacji wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przypisanej terapii. Raportowano wyniki w całej populacji bezpieczeństwa oraz w podgrupach pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS, z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (n = 363) i ≥ 300 komórek/µl (n = 728), z wyszczególnieniem stosowanych schematów leczenia co 8 lub co 4 tygodnie (BEN Q8W + SoC, n = 428 i BEN Q4W + SoC, n = 438) w porównaniu do placebo (PBO + SoC, n = 440). Liczba pacjentów w wyszczególnionych podgrupach nie pokrywała się z liczbą pacjentów randomizowanych do grup (liczebność randomizowanych grup: BEN Q8W + SoC N = 441, PBO + SoC N = 440, BEN Q4W + SoC N =

425), ponieważ nie wszyscy pacjenci otrzymywali wysokie dawki ICS. Tak jak w przypadku próby *SIROCCO,* w analizie przedstawiono dane dotyczące schematu podawania ocenianej interwencji co 8 tygodni, a dane odnośnie dawkowania co 4 tygodnie zostały zamieszczone w załączniku. Do badania rekrutowano dorosłych oraz dzieci w wieku od 12 do < 18 lat, wyniki przedstawiono w populacji mieszanej (odsetek dzieci w odniesieniu do całej populacji był niewielki). Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w czasie każdej wizyty kontrolnej pacjentów w trakcie leczenia (do 56. tygodnia badania).

W próbie *ZONDA* (*Nair 2017*) oceniano bezpieczeństwo w całej populacji pacjentów włączonych do badania (chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl, otrzymujących wysokie lub średnie dawki OCS). Autorzy przedstawili wyniki w podziale na schematy leczenia co 8 lub co 4 tygodnie (BEN Q8W + SoC, n = 73 i BEN Q4W + SoC, n = 72) w porównaniu do placebo (PBO + SoC, n = 75). W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki uzyskane w grupach BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC, a dane dla grupy BEN Q4W + SoC zamieszczono w załączniku. Do badania włączano tylko pacjentów dorosłych. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono przez cały okres badania (do 28. tygodnia).

W niniejszym raporcie skupiono się na przedstawieniu oceny bezpieczeństwa benralizumabu w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów w podgrupie z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl. W próbie *Goldman 2017* autorzy przedstawili dane z badań *SIROCCO* i *CALIMA* dla pacjentów dorosłych w tej podgrupie – gdzie było to możliwe, zestawiono je w metaanalizie z wynikami z próby *ZONDA*. W drugiej kolejności przeprowadzano metaanalizy badań *SIROCCO* i *CALIMA*. Dane, których nie dało się porównać ze względu na ich brak w pozostałych badaniach, przedstawiano osobno.

7.5.1 Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane (AEs)

W badaniu *ZONDA* autorzy przedstawili dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których raportowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Autorzy publikacji *Goldman 2017* zaprezentowali dane dotyczące takich AEs w badaniu *SIROCCO* i *CALIMA* w podgrupie z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl. W tabeli poniżej zestawiono wyniki dla wszystkich trzech badań (*SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA*) i przy użyciu metaanalizy porównano w podgrupach w zależności od eozynofilii.

Tabela 100. Jakiekolwiek AEs, badania *SIROCCO, CALIMA* oraz *ZONDA*.

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥ 150 komórek/µl				
SIROCCO (*Goldman 2017*)	233/325 (72%)	238/306 (78%)	0,92 (0,84; 1,01), p = 0,0788	-0,06 (-0,13; 0,01), p = 0,0776
CALIMA (*Goldman 2017*)	237/300 (79%)	248/315 (79%)	1,00 (0,92; 1,09), p = 0,9347	0,00 (-0,06; 0,07), p = 0,9347
ZONDA (*Nair 2017*)	55/73 (75%)	62/75 (83%)	0,91 (0,77; 1,08), p = 0,2769	-0,07 (-0,20; 0,06), p = 0,2725
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,3211, I^2 = 12,0%			0,96 (0,90; 1,01), p = 0,1299	-0,03 (-0,08; 0,01), p = 0,1288
< 300 komórek/µl				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	96/129 (74%)	108/140 (77%)	0,96 (0,84; 1,10), p = 0,6031	-0,03 (-0,13; 0,08), p = 0,6024
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	97/124 (78%)	101/122 (83%)	0,94 (0,84; 1,07), p = 0,3672	-0,05 (-0,14; 0,05), p = 0,3656
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,8235, I^2 = 0,0%			0,95 (0,87; 1,05), p = 0,3237	-0,04 (-0,11; 0,04), p = 0,3225
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	185/265 (70%)	203/267 (76%)	0,92 (0,83; 1,02), p = 0,1076	-0,06 (-0,14; 0,01), p = 0,1057
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	181/230 (79%)	188/248 (76%)	1,04 (0,94; 1,14), p = 0,4511	0,03 (-0,05; 0,10), p = 0,4509
Metaanaliza, model: *random*, heterogeniczność: p = 0,0898, I^2 = 65,3%			0,98 (0,87; 1,10), p = 0,7143	-0,02 (-0,11; 0,07), p = 0,7185
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	281/394 (71%)	311/407 (76%)	0,93 (0,86; 1,01), p = 0,1020	-0,05 (-0,11; 0,01), p = 0,1006
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	320/428 (75%)	342/440 (78%)	0,96 (0,89; 1,04), p = 0,3060	-0,03 (-0,09; 0,03), p = 0,3053
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność p = 0,5948, I^2 = 0,0%			0,95 (0,90; 1,00), p = 0,0603	-0,04 (-0,08; 0,00), p = 0,0596

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane było raportowane u podobnego odsetka pacjentów we wszystkich badaniach, zarówno w grupie chorych otrzymujących benralizumab (72%, 79% i 75%, odpowiednio w *SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA*) jak i pacjentów przyjmujących placebo (78%, 79% i 83%,

odpowiednio w *SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA*). Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, RR = 0,96 (95% CI: 0,90; 1,01), p = 0,1299. Wynik ten jest bliski 1,00, co wskazuje na niewielkie różnice w ocenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek AEs zarówno wśród pacjentów leczonych benralizumabem jak i otrzymujących placebo. Różnice w przypadku poszczególnych badań również nie były statystycznie znamienne (p > 0,05).

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane były raportowane u podobnego odsetka pacjentów w obu grupach (BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 74-78% vs 77-83% w podgrupie < 300 komórek/µl i 70-79% vs 76% w podgrupie ≥ 300 komórek/µl). Przeprowadzona metaanaliza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami interwencji i placebo zarówno w podgrupie chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl, RR = 0,95 (95% CI: 0,87; 1,05), p = 0,3237, jak i w podgrupie pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µ, RR = 0,98 (95% CI: 0,87; 1,10), p = 0,7143. Wynik oceny ryzyka obu podgrupach jest bliski 1,00, co sugeruje niemal identyczne ryzyko wystąpienia zdarzenia w każdej z grup. W odniesieniu do wyników badań, zarówno w *SIROCCO* jak i w *CALIMA* różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne, niezależnie od poziomu eozynofilii.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w populacji bezpieczeństwa odnaleziono w publikacjach głównych do badań *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, RR = 0,95 (95% CI: 0,90; 1,00), p = 0,0603.

7.5.1.1 AEs związane z leczeniem

Dane dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (*drug-related*) przedstawiono w jednym badaniu C*ALIMA*, w podgrupach z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl oraz w populacji bezpieczeństwa – wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 101. Jakiekolwiek AEs związane z leczeniem, badanie *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
< 300 komórek/µl			
13/124 (10%)	8/122 (7%)	1,60 (0,69; 3,72), p = 0,2761	0,04 (-0,03; 0,11), p = 0,2685
≥ 300 komórek/µl			
34/230 (15%)	26/248 (10%)	1,41 (0,87; 2,27), p = 0,1589	0,04 (-0,02; 0,10), p = 0,1578
populacja bezpieczeństwa			
54/428 (13%)	36/440 (8%)	**1,54 (1,03; 2,30) p = 0,0339**	**0,04 (0,00; 0,08) NNH = 23 (12; 265) p = 0,0321**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Zdarzenia niepożądane, które zostały uznane za związane z leczeniem występowały w podgrupie pacjentów z eozynofilią < 300 komórek/µl u podobnego odsetka chorych w obu grupach, różnice nie były statystycznie istotne, RR = 1,60 (95% CI: 0,69; 3,72), p = 0,2761. Podobne wyniki uzyskano wśród pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, różnice były statystycznie nieistotne, RR = 1,41 (95% CI: 0,87; 2,27), p = 0,1589.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane, które zostały uznane przez badaczy za związane z leczeniem, raportowano istotnie częściej u pacjentów w grupie BEN Q8W + SoC w porównaniu do PBO + SoC w populacji bezpieczeństwa: 13% vs 8%, RR = 1,54 (95% CI: 1,03; 2,30), p = 0,0339, NNH = 23 (95% CI: 12; 265).

7.5.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

W tabeli poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia, raportowane w próbach *SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA* z wyszczególnieniem podgrup w zależności od eozynofilii. Tam, gdzie było to możliwe, w ramach porównania zastosowano metaanalizę.

Tabela 102. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, badania *SIROCCO, CALIMA*^ oraz *ZONDA.*

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥ 150 komórek/µl				
ZONDA (*Nair 2017*)	3/73 (4%)	2/75 (3%)	1,54 (0,27; 8,96), p = 0,6301	0,01 (-0,04; 0,07), p = 0,6278
< 300 komórek/µl				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	2/129 (2%)	1/140 (< 1%)	2,17 (0,20; 23,65), p = 0,5248	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,5201
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	4/124 (3%)	2/122 (2%)	1,97 (0,37; 10,55), p = 0,4294	0,02 (-0,02; 0,05), p = 0,4181
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,9475, I^2 = 0,0%			2,03 (0,51; 8,03), p = 0,3112	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3016
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	6/265 (2%)	2/267 (< 1%)	3,02 (0,62; 14,84), p = 0,1731	0,02 (-0,01; 0,04), p = 0,1511
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	6/230 (3%)	1/248 (< 1%)	6,47 (0,78; 53,33), p = 0,0828	0,02 (0,00; 0,04), p = 0,0500
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,5702, I^2 = 0,0%			**4,15 (1,18; 14,55) p = 0,0264**	**0,02 (0,00; 0,03) NNH = 55 (30; 301) p = 0,0167**
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	8/394 (2%)	3/407 (< 1%)	2,75 (0,74; 10,31), p = 0,1323	0,01 (0,00; 0,03), p = 0,1180
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	10/428 (2%)	4/440 (< 1%)	2,57 (0,81; 8,13), p = 0,1082	0,01 (0,00; 0,03), p = 0,0966
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,9381, I^2 = 0,0%			**2,65 (1,11; 6,31) p = 0,0278**	**0,01 (0,00; 0,03) NNH = 74 (40; 523) p = 0,0226**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ autorzy podają, że jeden z pacjentów przyjmujących benralizumab przerwał udział w badaniu w trakcie okresu obserwacji (po zakończeniu leczenia).

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Częstość występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia była podobna w obu grupach: 4% w grupie pacjentów leczonych benralizumabem i 3% wśród chorych otrzymujących placebo. Różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne, RR = 1,54 (95% CI: 0,27; 8,96), p = 0,6301.

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Wyniki metaanalizy w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl nie wykazały znamiennych statystycznie różnic, RR = 2,03 (95% CI: 0,51; 8,03), p = 0,3112, natomiast u pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl ocena na podstawie metaanalizy wskazała na istotny wpływ benralizumabu w porównaniu do placebo na częstość występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia, RR = 4,15 (95% CI: 1,18; 14,55), p = 0,0264, NNH = 55 (95% CI: 30; 301) – badana interwencja istotnie zwiększała ryzyko wystąpienia AEs prowadzącego do zakończenia leczenia w porównaniu do kontroli.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

W przypadku pacjentów w całej populacji bezpieczeństwa, przeprowadzona metaanaliza wykazała istotne różnice w ocenie ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia, RR = 2,65 (95% CI: 1,11; 6,31), p = 0,0278, NNH = 74 (95% CI: 40; 523), wskazując na istotnie większe ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia u chorych otrzymujących benralizumab w porównaniu do placebo.

7.5.3 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

7.5.3.1 Jakiekolwiek SAEs

Przedstawiono osobno jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane u pacjentów z badań *SIROCCO, CALIMA* i *ZONDA*, z oceną danych w podgrupach wyszczególnionych w zależności od eozynofilii – gdzie było to możliwe, przeprowadzono ocenę ryzyka z wykorzystaniem metaanalizy. Wyniki zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 103.Jakiekolwiek SAEs, badania *SIROCCO, CALIMA* oraz *ZONDA*.

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥ 150 komórek/µl				
SIROCCO (*Goldman 2017*)	43/325 (13%)	44/306 (14%)	0,92 (0,62; 1,36), p = 0,6759	-0,01 (-0,07; 0,04), p = 0,6761
CALIMA (*Goldman 2017*)	33/300 (11%)	44/315 (14%)	0,79 (0,52; 1,20), p = 0,2680	-0,03 (-0,08; 0,02), p = 0,2646
ZONDA (*Nair 2017*)	7/73 (10%)	14/75 (19%)	0,51 (0,22; 1,20), p = 0,1237	-0,09 (-0,20; 0,02), p = 0,1092
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,4642, I^2 = 0,0%			0,81 (0,62; 1,06), p = 0,1256	-0,03 (-0,06; 0,01), p = 0,1234

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
< 300 komórek/µl				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	19/129 (15%)	19/140 (14%)	1,09 (0,60; 1,96), p = 0,7855	0,01 (-0,07; 0,09), p = 0,7857
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	10/124 (8%)	21/122 (17%)	**0,47 (0,23; 0,95) p = 0,0364**	**-0,09 (-0,17;-0,01) NNT = 11 (6; 110) p = 0,0295**
Metaanaliza, model: *random*, heterogeniczność: p = 0,0740, I^2 = 68,7%			0,73 (0,32; 1,66), p = 0,4548	-0,04 (-0,14; 0,06), p = 0,4522
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	33/265 (12%)	36/267 (13%)	0,92 (0,59; 1,44), p = 0,7237	-0,01 (-0,07; 0,05), p = 0,7235
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	25/230 (11%)	34/248 (14%)	0,79 (0,49; 1,29) p = 0,3474	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3433
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,6477, I^2 = 0,0%			0,86 (0,62; 1,19), p = 0,3686	-0,02 (-0,06; 0,02), p = 0,3667
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	52/394 (13%)	55/407 (14%)	0,98 (0,69; 1,39), p = 0,8956	0,00 (-0,05; 0,04), p = 0,8956
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	40/428 (9%)	60/440 (14%)	**0,69 (0,47; 1,00) p = 0,0497**	**-0,04 (-0,09; 0,00) NNT = 24 (12; 1630) p = 0,0468**
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,1789, I^2 = 44,6%			0,82 (0,64; 1,07), p = 0,1408	-0,02 (-0,06; 0,01), p = 0,1387

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Wyniki metaanalizy badań *SIROCCO, CALIMA* i *ZONDA* nie były statystycznie znamienne, RR = 0,81 (95% CI: 0,62; 1,06), p = 0,1256. Różnice pomiędzy grupami BEN Q8W + SoC i PBO + SoC we wszystkich trzech badaniach również były statystycznie nieistotne (p > 0,05).

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Wyniki metaanalizy w odniesieniu do podgrupy z eozynofilią < 300 komórek/µl nie były statystycznie istotne, RR = 0,73 (95% CI: 0,32; 1,66), p = 0,4548, tak samo jak wśród pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, RR = 0,86 (95% CI: 0,62; 1,19), p = 0,3686. Różnice istotne statystycznie raportowano dla SAEs ogółem w badaniu *CALIMA* w przypadku pacjentów z eozynofilią < 300 komórek/µl.– zdarzenia te raportowano istotnie rzadziej w grupie chorych otrzymujących benralizumab w porównaniu do placebo:

8% vs 17%, RR = 0,47 (95% CI: 0,23; 0,95), p = 0,0364, NNT = 11 (95% CI: 6; 110). W przypadku podgrupy z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl różnice nie były statystycznie istotne, co potwierdza wynik metaanalizy, RR = 0,86 (95% CI: 0,62; 1,19), p = 0,3686.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

Różnice w częstości raportowania jakichkolwiek SAEs pomiędzy grupami BEN Q8W + SoC i PBO + SoC w populacji bezpieczeństwa nie były statystycznie istotne, RR = 0,82 (95% CI: 0,64; 1,07), p = 0,1408.

Różnice istotne statystycznie raportowano dla SAEs ogółem w badaniu *CALIMA* – zdarzenia te raportowano istotnie rzadziej w grupie chorych otrzymujących benralizumab w porównaniu do placebo: 9% vs 14%, RR = 0,69 (95% CI: 0,47; 1,00), NNT = 24 (95% CI: 12; 1630).

7.5.3.2 SAEs związane z leczeniem

W próbach *SIROCCO* i *CALIMA* wyróżniono zdarzenia niepożądane, które uznano jako prawdopodobnie związane z leczeniem – wyniki wraz z metaanalizą zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 104. SAEs związane z leczeniem, badania *SIROCCO* i *CALIMA.*

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%*)	PBO + SoC, n/N (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	0/403 (0,7%)	1/407 (0,2%)	0,00 (-0,01; 0,00), p = 0,4788	0,00 (-0,01; 0,00), p = 0,4788
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	2/428 (0,5%)	1/440 (0,2%)	2,06 (0,19; 22,59), p = 0,5556	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,5487
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,3740, I^2 = 0,0%			1,02 (0,18; 5,86), p = 0,9817	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9834

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek pacjentów, u których raportowano SAEs prawdopodobnie związane z leczeniem w obu badaniach był niewielki, wyniki metaanalizy były statystycznie nieistotne, RR = 1,02 (95% CI: 0,18; 5,86), p = 0,9817.

W badaniu *CALIMA* u jednego z pacjentów leczonych benralizumabem jako SAEs raportowano pogorszenie astmy, a u drugiego stwierdzono półpasiec, natomiast u jednego chorego otrzymującego placebo odnotowano ból w klatce piersiowej o podłożu innym niż kardiologiczny.

7.5.3.3 SAEs prowadzące do zakończenia leczenia

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące SAEs prowadzących do zakończenia leczenia, które podali autorzy prób *ZONDA* oraz *CALIMA*.

Tabela 105. SAEs prowadzące do zakończenia leczenia, badania *CALIMA* i *ZONDA*.

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥ 150 komórek/µl				
ZONDA (*Nair 2017*)	2/73 (2,7%)	1/75 (1,3%)	0,01 (-0,03; 0,06), p = 0,5452	0,01 (-0,03; 0,06), p = 0,5452
populacja bezpieczeństwa				
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	2/428 (0,5%)	3/440 (0,7%)	0,69 (0,12; 4,08), p = 0,6781	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,6755

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Różnice w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia pomiędzy grupami były statystycznie nieistotne, RR = 0,01 (95% CI: -0,03; 0,06), p = 0,5452.

Badacze podali informacje, że przyczyną zakończenia leczenia w wyniku SAEs u pacjentów leczonych benralizumabem było: zapalenie płuc i zawał serca, zaś u jednego chorego przyjmującego placebo raportowano zapalenie osierdzia.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

Odsetek pacjentów, u których raportowano SAEs prowadzące do zakończenia leczenia wynosił < 1% w każdej z grup, różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie, RR = 0,69 (95% CI: 0,12; 4,08), p = 0,6781.

7.5.3.4 SAEs związane z pogorszeniem astmy

W badaniach *SIROCCO, CALIMA* i *ZONDA* wyróżniono ciężkie zdarzenia niepożądane, które w ocenie badaczy zostały uznane za związane z pogorszeniem objawów astmy (*worsening asthma*) oraz niezwiązane z zaostrzeniem astmy (*asthma exacerbation*). Wyniki w podgrupach względem eozynofilii zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 106. SAEs związane z pogorszeniem astmy, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*.

Badanie	SAEs	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥ 150 komórek/µl					
ZONDA (*Nair 2017*)	związane z pogorszeniem astmy (*worsening asthma*)	1/73 (1%)	4/75 (5%)	0,26 (0,03; 2,24) p = 0,2190	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1761
	niezwiązane z zaostrzeniem astmy (*asthma exacerbation*)	6/73 (8%)	11/75 (15%)	0,56 (0,22; 1,44) p = 0,2278	-0,06 (-0,17; 0,04) p = 0,2149
populacja bezpieczeństwa					
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	związane z pogorszeniem astmy (*worsening asthma*) raportowane u >1% pacjentów w każdej z grup)	24/394 (6%)	31/407 (8%)	0,80 (0,48; 1,34) p = 0,3947	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3924
CALIMA (*FitzGerald 2016*)		18/428 (4%)	23/440 (5%)	0,80 (0,44; 1,47) p = 0,4791	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4773
	Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,9882, I^2 = 0,0%			0,80 (0,54; 1,19) p = 0,2685	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2663

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Ciężkie zdarzenia niepożądane, które badacze oceniali pod kątem powiązania z pogorszeniem objawów astmy lub zaostrzeniem astmy były raportowane u mniejszego odsetka pacjentów przyjmujących benralizumab w porównaniu do placebo (1% vs 5% i 8% vs 15%, odpowiednio dla SAEs związanych z pogorszeniem astmy i SAEs, które nie zostały ocenione jako powiązane z zaostrzeniem choroby), różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

Odsetek SAEs związanych z pogorszeniem astmy był niski w obu grupach (4-6% w grupie benralizumabu i 5-8% w grupie placebo). Ocena ryzyka przy użyciu metaanalizy nie wykazała znamiennych różnic pomiędzy grupami, RR = 0,80 (95% CI: 0,54; 1,19), p = 0,2685. Nie odnotowano innych SAEs występujących u >1% pacjentów w każdej z grup.

7.5.4 AEs prowadzące do zgonu

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w badaniach *SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA*. Wyniki przedstawiono w podgrupach w zależności od eozynofilii, tam gdzie było to możliwe, przeprowadzono metaanalizę.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 107. AEs prowadzące do zgonu, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*.

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥ 150 komórek/µl				
ZONDA (Nair 2017)	2/73 (3%)	0/75 (0%)	5,14 (0,25; 105,17), p = 0,2882	0,03 (-0,02; 0,07), p = 0,2327
< 300 komórek/µl				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	1/129 (< 1%)	1/140 (< 1%)	1,09 (0,07; 17,17), p = 0,9537	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9537
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	0/124 (0%)	0/122 (0%)	0,98 (0,02; 49,20), p = 0,9936	0,00 (-0,02; 0,02), p = 1,0000
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,9680, I^2 = 0,0%			1,05 (0011; 10,02), p = 0,9659	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9622
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	0/265 (0%)	1/267 (< 1%)	0,34 (0,01; 8,21), p = 0,5034	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,4777
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	2/230 (< 1%)	0/248 (0%)	5,39 (0,26; 111,67), p = 0,2761	0,01 (-0,01; 0,02), p = 0,2384
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,2161, I^2 = 34,7%			1,57 (0,27; 9,19). P = 0,6187	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,6330
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	1/394 (< 1%)	2/407 (< 1%*)	0,52 (0,05; 5,67), p = 0,5890	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,5801
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	2/428 (< 1%)	0/440 (0%)	5,14 (0,25; 106,75), p = 0,2902	0,00 (0,00; 0,01), p = 0,2438
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,2401, I^2 = 27,5%			1,44 (0,29; 7,31), p = 0,6576	0,00 (0,00; 0,01), p = 0,6603

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Zgon w wyniku zdarzeń niepożądanych raportowano u dwóch pacjentów w grupie przyjmującej benralizumab, a w grupie chorych otrzymujących placebo nie odnotowano żadnego zgonu w wyniku AEs. Różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne, RR = 5,14 (95% CI: 0,25; 105,17), p = 0,2882. U jednego z pacjentów leczonych benralizumabem raportowano zawał serca w wyniku choroby wieńcowej, a u drugiego odnotowano zgon w wyniku zapalenia płuc.

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów (poniżej 1%), niezależnie od przypisanej terapii. Przeprowadzone metaanalizy również nie wykazały istotnych różnic pomiędzy grupami: RR = 1,05 (0011; 10,02), p = 0,9659 i RR = 1,57 (0,27; 9,19). p = 0,6187, odpowiednio dla podgrup z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl. Różnice pomiędzy grupami w badaniach *SIROCCO* i *CALIMA* były statystycznie nieistotne.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

Zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów, różnice nie były statystycznie znamienne, co wykazała przeprowadzona metaanaliza: RR = 1,44 (0,29; 7,31), p = 0,6576.

W próbie *SIROCCO* w populacji bezpieczeństwa wśród pacjentów przyjmujących benralizumab raportowano 1 zgon w wyniku przedawkowania opioidów, natomiast w grupie PBO + SoC doszło do zgonu z powodu zatorowości płucnej. Drugi powód zgonu w grupie chorych otrzymujących placebo opisano jako nieznany. Zgłoszono też jeden przypadek zgonu po zakończeniu leczenia u pacjenta w grupie BEN Q8W + SoC z nieznanego powodu. Żaden z przypadków nie został uznany za powiązany z leczeniem.

7.5.5 Reakcje w miejscu podania

W każdej z ocenianych prób autorzy przedstawili dane dotyczące reakcji w miejscu podania. W celu porównania ryzyka wystąpienia takich AEs, przy użyciu dostępnych danych przeprowadzono metaanalizę w podgrupach pacjentów z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl, < 300 komórek/µl, ≥ 300 komórek/µl i w całej populacji bezpieczeństwa.

Tabela 108. Reakcje w miejscu podania, dodatkowe dane z badań *SIROCCO* i *CALIMA* (*Goldman 2017*) i badanie *ZONDA* (*Nair 2017*).

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥ 150 komórek/µl				
SIROCCO (*Goldman 2017*)	7/325 (2,2%)	5/306 (1,6%)	1,32 (0,42; 4,11), p = 0,6339	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,6313
CALIMA (*Goldman 2017*)	6/300 (2,0%)	6/315 (1,9%)	1,05 (0,34; 3,22), p = 0,9320	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9320

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
ZONDA (*Nair 2017*)	0/73 (0%)	2/75 (3%)	0,21 (0,01; 4,21), p = 0,3042	-0,03 (-0,07; 0,02), p = 0,2373
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,5244, I^2 = 0,0%			1,00 (0,47; 2,11), p = 0,9956	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9935
< 300 komórek/µl				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	4/129 (3%)	2/140 (1%)	2,17 (0,40; 11,65), p = 0,3661	0,02 (-0,02; 0,05), p = 0,3598
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	2/124 (2%)	1/122 (< 1%)	1,97 (0,18; 21,42), p = 0,5784	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,5696
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,9475, I^2 = 0,0%			2,10 (0,53; 8,30), p = 0,2896	0,01 (-0,01; 0,04), p = 0,2818
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	5/265 (2%)	6/267 (2%)	0,84 (0,26; 2,72), p = 0,7705	0,00 (-0,03; 0,02), p = 0,7701
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	6/230 (3%)	6/248 (2%)	1,08 (0,35; 3,30), p = 0,8948	0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,8950
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,7623, I^2 = 0,0%			0,96 (0,43; 2,15), p = 0,9148	0,00 (-0,02; 0,02), p = 9149
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	9/394 (2%)	8/407 (2%)	1,16 (0,45; 2,98), p = 0,7546	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,7547
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	9/428 (2%)	8/440 (2%)	1,16 (0,45; 2,97), p = 0,7624	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,7625
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,9944, I^2 = 0,0%			1,16 (0,60; 2,26), p = 0,6638	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,6638

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Reakcje w miejscu podania raportowano u ≤ 3% pacjentów, niezależnie od tego, czy otrzymywali oni badaną interwencję czy placebo. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy nie wykazały znamiennych różnic pomiędzy grupami, RR = 1,00 (95% CI: 0,47; 2,11), p = 0,9956. Warto zauważyć, że wynik ten (RR = 1,00) wskazuje na identyczne ryzyko wystąpienia tych reakcji w każdej z grup.

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy nie wykazały znamiennych różnic pomiędzy grupami zarówno w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl, RR = 2,10 (95% CI: 0,53; 8,30), p = 0,2896, jak i w podgrupie z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, RR = 0,96 (95% CI: 0,43; 2,15), p = 0,9148.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

Reakcje w miejscu podania terapii występowały u takiego samego odsetka pacjentów w grupie BEN Q8W + SoC i PBO + SoC, przeprowadzona metaanaliza wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami, RR = 1,16 (95% CI: 0,60; 2,26), p = 0,6638.

7.5.6 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością

W analizowanych badaniach przedstawiono dane dotyczące reakcji ogólnoustrojowych związanych z nadwrażliwością. Termin ten został zastosowany ogólnie do opisania zdarzeń związanych z reakcją organizmu w wyniku kontaktu z potencjalnym alergenem, i obejmuje AEs takie jak anafilaksja czy choroby związane z kompleksem autoimmunologicznym (pokrzywka). Aby porównać ryzyko ich wystąpienia, przeprowadzono metaanalizę w podgrupach pacjentów według eozynofilii: < 300 komórek/µl, ≥ 300 komórek/µl i w całej populacji. Osobno przedstawiono dane pacjentów oraz wyniki metaanalizy chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl.

7.5.6.1 Jakiekolwiek ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące oceny ryzyka wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych związanych z nadwrażliwością w badaniach *SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA* w podgrupach w zależności od eozynofilii.

Tabela 109 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością, badania *SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA*.

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥ 150 komórek/µl				
SIROCCO (*Goldman 2017*)	10/325 (3%)	7/306 (2%)	1,35 (0,52; 3,49), p = 0,5422	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,5386
CALIMA (*Goldman 2017*)	9/300 (3%)	13/315 (4%)	0,73 (0,32; 1,68), p = 0,4541	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,4500

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
ZONDA (*Nair 2017*)	2/73 (3%)	1/75 (1%)	2,05 (0,19; 22,17), p = 0,5529	0,01 (-0,03; 0,06), p = 0,5452
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,5262, I^2 = 0,0%			1,00 (0,55; 1,82), p = 0,9918	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9918
< 300 komórek/µl				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	5/129 (4%)	4/140 (3%)	1,36 (0,37; 4,94), p = 0,6438	0,01 (-0,03; 0,05), p = 0,6443
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	3/124 (2%)	3/122 (2%)	0,98 (0,20; 4,78), p = 0,9839	0,00 (-0,04; 0,04), p = 0,9839
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,7578, I^2 = 0,0%			1,19 (0,44; 3,23), p = 0,7297	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,7302
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	6/265 (2%)	7/267 (3%)	0,86 (0,29; 2,54), p = 0,7896	0,00 (-0,03; 0,02), p = 0,7893
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	9/230 (4%)	13/248 (5%)	0,75 (0,33; 1,71), p = 0,4903	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4860
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,8337, I^2 = 0,0%			0,79 (0,41; 1,52), p = 0,4785	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,4756
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	11/394 (3%)	11/407 (3%)	1,03 (0,45; 2,36), p = 0,9385	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9385
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	13/428 (3%)	17/440 (4%)	0,79 (0,39; 1,60), p = 0,5064	-0,01 (-0,03; 0,02), p = 0,5045
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,6227, I^2 = 0,0%			0,88 (0,52; 1,51), p = 0,6494	0,00 (-0,02; 0,01), p = 0,6488

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała znamiennych różnic pomiędzy grupami, RR = 1,00 (95% CI: 0,55; 1,82), p = 0,9918. Ocena RR = 1,00 wskazywała na identyczne ryzyko wystąpienia takich zdarzeń w każdej z grup. Odsetek pacjentów, u których raportowano ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością był niewielki w obu grupach, różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Przeprowadzona metaanaliza wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami zarówno wśród chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl, RR = 1,19 (95% CI: 0,44; 3,23), p = 0,7297, jak i w grupie z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, RR = 0,79 (95% CI: 0,41; 1,52), p = 0,4785.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

Wyniki metaanalizy wskazały na brak istotnych różnic w ocenie ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z nadwrażliwością pomiędzy grupami BEN Q8W + SoC i PBO + SoC w populacji bezpieczeństwa, RR = 0,88 (95% CI: 0,52; 1,51), p = 0,6494.

7.5.6.2 Poszczególne reakcje ogólnoustrojowe związane z nadwrażliwością

W próbie *ZONDA* wyszczególniono pokrzywkę jako reakcję ogólnoustrojową związana z nadwrażliwością – dane związane z tym AEs zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 110. Wyszczególnione reakcje ogólnoustrojowe związane z nadwrażliwością, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*).

AEs	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 komórek/µl)				
pokrzywka	1/73 (1%)	1/75 (1%)	1,03 (0,07; 16,12) p = 0,9846	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9846
< 300 komórek/µl				
ogółem	0/129 (0%)	1/140 (< 1%)	0,36 (0,01; 8,80) p = 0,5321	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4839
pokrzywka	0/129 (0%)	1/140 (< 1%)	0,36 (0,01; 8,80) p = 0,5321	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4839
alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń krwionośnych	0/129 (0%)	0/140 (0%)	1,08 (0,02; 54,27) p = 0,9675	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
≥ 300 komórek/µl				
ogółem	2/265 (< 1%)	1/267 (< 1%)	2,02 (0,18; 22,09) p = 0,5663	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5586
pokrzywka	2/265 (< 1%)	1/267 (< 1%)	2,02 (0,18; 22,09) p = 0,5663	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5586

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

AEs	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń krwionośnych	0/265 (0%)	0/267 (0%)	1,01 (0,02; 50,59) p = 0,9970	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
populacja bezpieczeństwa				
ogółem	2/394 (< 1%)	2/407 (< 1%)	1,03 (0,15; 7,30) p = 0,9740	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9740
pokrzywka	2/394 (< 1%)	2/407 (< 1%)	1,03 (0,15; 7,30) p = 0,9740	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9740
alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń krwionośnych	0/394 (0%)	0/407 (0%)	1,03 (0,02; 51,93) p = 0,9871	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

W obu grupach odnotowano po jednym przypadku wystąpienia pokrzywki jako reakcji ogólnoustrojowej związanej z nadwrażliwością, różnice były nieistotne statystycznie, RR = 1,03 (95%CI: 0,07; 16,12), p = 0,9846.

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Różnice w ocenie ryzyka wystąpienia reakcji ogólnoustrojowej związanej z nadwrażliwością pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne zarówno w grupie chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl jak i wśród pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

W odniesieniu do całej populacji bezpieczeństwa, różnice w ocenie ryzyka wystąpienia reakcji ogólnoustrojowej związanej z nadwrażliwością pomiędzy grupami BEN Q8W + SoC i PBO + SoC nie były statystycznie istotne.

7.5.6.2.1 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością powiązane z leczeniem

W próbie *CALIMA* wyszczególniono ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością, które w ocenie badaczy mogły być związane z podawanym leczeniem – przedstawiono je w poniższej tabeli.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 111. Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością, uznane za powiązane z leczeniem, badanie *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
< 300 komórek/µl			
1/124 (< 1%)	0/122 (0%)	2,95 (0,12; 71,76), p = 0,5061	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4756
≥ 300 komórek/µl			
3/230 (1%)	2/248 (< 1%)	1,62 (0,27; 9,59), p = 0,5965	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,5961
populacja bezpieczeństwa			
4/428 (< 1%)	2/440 (< 1%)	2,06 (0,38; 11,17), p = 0,4038	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,3955

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W każdej z podgrup różnice w wynikach dotyczących oceny ryzyka reakcji ogólnoustrojowej związanej z nadwrażliwością, która mogła zostać powiązana z terapią, nie były statystycznie znamienne pomiędzy grupami. Odsetek chorych z raportowanym zdarzeniem był podobny wśród pacjentów leczonych benralizumabem i otrzymujących placebo zarówno w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl jak i w podgrupie z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl.

7.5.7 Immunogenność

W badaniach *SIROCCO* i *CALIMA* przedstawiono dane na temat liczby chorych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko benralizumabowi. Wyniki raportowano w tabeli poniżej.

Tabela 112. Immunogenność, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

Immunogenność	Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
populacja bezpieczeństwa					
dowolny wynik dodatni[1]	*SIROCCO*	58/394 (15%)	21/407 (5%)	**2,85 (1,77; 4,61) p < 0,0001**	**0,10 (0,05; 0,14) NNH = 11 (8; 19) p < 0,0001**
	CALIMA	64/428 (15%)	13/440 (3%)	**5,06 (2,83; 9,05) p < 0,0001**	**0,12 (0,08; 0,16) NNH = 9 (7; 13) p < 0,0001**
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,1341, I^2 = 55,0%				**3,70 (2,56; 5,34) p < 0,0001**	**0,11 (0,08; 0,14) NNH = 10 (8;13) p < 0,0001**
wynik dodatni w trakcie trwania badania u pacjentów, u których	*SIROCCO*	49/394 (13%)	10/407 (3%)	**5,06 (2,60; 9,85) p < 0,0001**	**0,10 (0,06; 0,14) NNH = 11 (8; 16) p < 0,0001**

Immunogenność	Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
wyjściowo uzyskiwano wynik ujemny lub brak wyniku[2]	*CALIMA*	57/428 (13%)	8/440 (2%)	**7,32 (3,54; 15,17) p < 0,0001**	**0,11 (0,08; 0,15) NNH = 9 (7; 13) p < 0,0001**
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,4617, I^2 = 0,0%				**6,07 (3,72; 9,91) p < 0,0001**	**0,11 (0,08; 0,13) NNH = 10 (8; 13) p < 0,0001**
wynik dodatni, wykazujący stałą obecność przeciwciał (*anti-drug antibody–persistently-positive*)[2]	*SIROCCO*	39/394 (10%)	16/407 (4%)	**2,52 (1,43; 4,43) p = 0,0014**	**0,06 (0,02; 0,09) NNH = 17 (11; 41) p = 0,0008**
	CALIMA	42/428 (10%)	7/440 (2%)	**6,17 (2,80; 13,58) p < 0,0001**	**0,08 (0,05; 0,11) NNH = 13 (9; 20) p < 0,0001**
Metaanaliza, model: *random*, heterogeniczność: p = 0,0674, I^2 = 70,0%				**3,77 (1,56; 9,13) p = 0,0032**	**0,07 (0,03; 0,11) NNH = 15 (9; 35) p = 0,0010**
wynik przejściowo dodatni (*anti-drug antibody–transiently-positive*)[2]	*SIROCCO*	13/394 (3%)	4/407 (1%)	**3,36 (1,10; 10,21) p = 0,0328**	**0,02 (0,00; 0,04) NNH = 44 (24; 324) p = 0,0237**
	CALIMA	20/428 (5%)	6/440 (1%)	**3,43 (1,39; 8,45) p = 0,0075**	**0,03 (0,01; 0,06) NNH = 31 (18; 97) p = 0,0043**
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,9776, I^2 = 0,0%				**3,40 (1,69; 6,85) p = 0,0006**	**0,03 (0,01; 0,04) NNH = 36 (23; 77) p = 0,0003**
wynik dodatni, wykazujący obecność przeciwciał neutralizujących (*anti-drug antibody–neutralizing-positive*)[1]	*SIROCCO*	49/394 (13%)	11/407 (3%)	**4,60 (2,43; 8,72) p < 0,0001**	**0,10 (0,06; 0,13) NNH = 11 (8; 17) p < 0,0001**
	CALIMA	49/428 (11%)	8/440 (2%)	**6,30 (3,02; 13,14) p < 0,0001**	**0,10 (0,06; 0,13) NNH = 11 (8; 16) p < 0,0001**
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,5273, I^2 = 0,0%				**5,32 (3,28; 8,61) p < 0,0001**	**0,10 (0,07; 0,12) NNH = 11 (9; 14) p < 0,0001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
1 ocena na podstawie chorych z jakimkolwiek dostępnym wynikiem testu na obecność przeciwciał;
2 oceniane u pacjentów z ≥ 1 dostępnym wynikiem testu przeprowadzonego po rozpoczęciu badania.

U wszystkich pacjentów leczonych benralizumabem wykryto przeciwciała przeciw benralizumabowi. W grupie otrzymującej badaną interwencję odsetek pacjentów wytwarzających przeciwciała przeciw lekowi wynosił od 3% do 15% w zależności od typu uzyskanego wyniku dodatniego, oznaczającego wywołanie odpowiedzi immunologicznej. Dla porównania, wśród pacjentów otrzymujących placebo poziom wykrytych przeciwciał wynosił od 1% do 5% w zależności od typu uzyskanego wyniku dodatniego. W

odniesieniu do każdego z testów wykrywających przeciwciała, ryzyko wytworzenia tych przeciwciał było istotnie większe po stronie benralizumabu w porównaniu do placebo.

Jakikolwiek wynik dodatni na obecność przeciwciał przeciw lekowi raportowano u 15% pacjentów w grupie BEN Q8W + SoC i u 5% w grupie PBO + SoC w badaniu *SIROCCO* oraz 15% w grupie BEN Q8W + SoC i 3% w grupie PBO + SoC w próbie *CALIMA*. W metaanalizie wykazano, że przeciwciała te wykrywano statystycznie istotnie częściej wśród pacjentów leczonych benralizumabem w porównaniu do grupy placebo, RR = 3,70 (95% CI: 2,56; 5,34), p < 0,0001, NNH = 10 (95% CI: 8;13).

Wynik dodatni uzyskany w trakcie badania u pacjentów, u których wyjściowo uzyskiwano wynik ujemny lub brak wyniku, odnotowano u 13% chorych wśród przyjmujących benralizumab i u 3% otrzymujących placebo w badaniu *SIROCCO* oraz 13% w grupie interwencji i 2% w grupie placebo w badaniu *CALIMA*. Wynik metaanalizy wskazywał na istotne, 6-krotnie większe ryzyko wytworzenia się takich przeciwciał u pacjentów leczonych benralizumabem w porównaniu do placebo, RR = 6,07 (95% CI: 3,72; 9,91), p < 0,0001, NNH = 10 (95% CI: 8; 13).

Wynik dodatni, który wskazywał na stałą obecność przeciwciał (*antibody–persistent-positive*) odnotowano u 10% w grupie BEN Q8W + SoC i 4% w grupie PBO + SoC badania *SIROCCO* i 10% w grupie BEN Q8W + SoC i 2% w grupie PBO + SoC w próbie *CALIMA*, według przeprowadzonej metaanalizy różnice pomiędzy grupami były statystycznie istotne, RR = 3,77 (95% CI: 1,56; 9,13), p = 0,0032, NNH = 15 (95% CI: 9; 35), wskazując na większe ryzyko wytworzenia takich przeciwciał w grupie benralizumabu.

Wynik przejściowo dodatni (*antibody–transient-positive*) był raportowany u 3% w grupie BEN Q8W + SoC i 1% w grupie PBO + SoC w badaniu *SIROCCO* oraz 5% w grupie BEN Q8W + SoC i 1% w grupie PBO + SoC w próbie *CALIMA*. W przeprowadzonej metaanalizie wykazano, że różnice pomiędzy grupami były statystycznie znamienne, RR = 3,40 (95% CI: 1,69; 6,85), p = 0,0006, NNH = 36 (95% CI: 23; 77), wskazując na niekorzyść ocenianej interwencji.

Wynik dodatni, wykazujący obecność przeciwciał neutralizujących (*antibody–neutralizing-positive*) raportowano u 13% w grupie BEN Q8W + SoC i 3% w grupie PBO + SoC w próbie *SIROCCO* oraz 11% w grupie BEN Q8W + SoC i 2% w badaniu *CALIMA*. Wyniki metaanalizy wykazały, że ryzyko wytworzenia się takich przeciwciał jest istotnie ponad 5-krotnie większe wśród pacjentów przyjmujących benralizumab w porównaniu do placebo, RR = 5,32 (95% CI: 3,28; 8,61), p < 0,0001, NNH = 11 (95% CI: 9; 14).

Autorzy nie wykazali związku pomiędzy obecnością przeciwciał przeciw benralizumabowi a ogólnoustrojowymi reakcjami związanymi z nadwrażliwością na lek.

7.5.8 Poszczególne AEs

7.5.8.1 Ocena z metaanalizą

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny dla poszczególnych AEs, które odnotowano u więcej niż 5% chorych w każdej z grup z dodatkowej oceny badań *SIROCCO* i *CALIMA* (*Goldman 2017*) oraz u ≥3% pacjentów w każdej z grup w badaniu *ZONDA* (*Nair 2017*). Dane z badania *ZONDA* zostały przytoczone dodatkowo, w celu przeprowadzenia metaanalizy.

Tabela 113. Poszczególne AEs, odnotowane u ≥5% pacjentów^ w każdej z grup u pacjentów z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl, dodatkowe dane z badań *SIROCCO* i *CALIMA* (*Goldman 2017*) oraz u ≥3% pacjentów w każdej z grup w badaniu *ZONDA* (*Nair 2017*).

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥ 150 komórek/µl				
pogorszenie astmy				
SIROCCO	39/325 (12%)	64/306 (21%)	**0,57 (0,40; 0,83) p = 0,0029**	**-0,09 (-0,15;-0,03) NNT = 12 (7; 32) p = 0,0024**
CALIMA	35/300 (12%)	51/315 (16%)	0,72 (0,48; 1,08), p = 0,1084	-0,05 (-0,10; 0,01), p = 0,1040
ZONDA	2/73 (3%)	18/75 (24%)	**0,11 (0,03; 0,47) p = 0,0028**	**-0,21 (-0,32;-0,11) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001**
Metaanaliza, model: *random*, heterogeniczność: p = 0,0442, I^2 = 67,9%			**0,52 (0,30; 0,91) p = 0,0224**	**-0,10 (-0,17;-0,03) NNT = 10 (6; 32) p = 0,0043**
zapalenie nosa i gardła				
SIROCCO	37/325 (11%)	42/306 (14%)	0,83 (0,55; 1,25), p = 0,3753	-0,02 (-0,08; 0,03), p = 0,3754
CALIMA	57/300 (19%)	73/315 (23%)	0,82 (0,60; 1,12), p = 0,2066	-0,04 (-0,11; 0,02), p = 0,2036
ZONDA	11/73 (15%)	15/75 (20%)	0,75 (0,37; 1,53), p = 0,4333	-0,05 (-0,17; 0,07), p = 0,4289
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,9726, I^2 = 0,0%			0,82 (0,65; 1,03), p = 0,0869	-0,03 (-0,07; 0,00), p = 0,0854
zakażenie górnych dróg oddechowych				
SIROCCO	26/325 (8%)	29/306 (10%)	0,84 (0,51; 1,40), p = 0,5115	-0,01 (-0,06; 0,03), p = 0,5117
CALIMA	24/300 (8%)	25/315 (8%)	1,01 (0,59; 1,73), p = 0,9768	0,00 (-0,04; 0,04), p = 0,9768
ZONDA	5/73 (7%)	5/75 (7%)	1,03 (0,31; 3,40), p = 0,9647	0,00 (-0,08; 0,08), p = 0,9647

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,8810, I^2 = 0,0%			0,93 (0,65; 1,32), p = 0,6723	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,6726
zapalenie oskrzeli				
SIROCCO	13/325 (4%)	25/306 (8%)	**0,49 (0,26; 0,94) p = 0,0317**	**-0,04 (-0,08; 0,00) NNT = 24 (13; 231) p = 0,0287**
CALIMA	26/300 (9%)	42/315 (13%)	0,65 (0,41; 1,03), p = 0,0681	-0,05 (-0,10; 0,00), p = 0,0631
ZONDA	7/73 (10%)	12/75 (16%)	0,60 (0,25; 1,44), p = 0,2513	-0,06 (-0,17; 0,04), p = 0,2402
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,7850, I^2 = 0,0%			**0,59 (0,42; 0,83) p = 0,0028**	**-0,05 (-0,08;-0,02) , NNT = 22 (14; 61) p = 0,0023**
zapalenie zatok				
SIROCCO	19/325 (6%)	21/306 (7%)	0,85 (0,47; 1,55), p = 0,6008	-0,01 (-0,05; 0,03), p = 0,6012
CALIMA	16/300 (5%)	34/315 (11%)	**0,49 (0,28; 0,88) p = 0,0159**	**-0,05 (-0,10;-0,01) NNT = 19 (11; 84) p = 0,0121**
ZONDA	4/73 (5%)	8/75 (11%)	0,51 (0,16; 1,63), p = 0,2588	-0,05 (-0,14; 0,04),p = 0,2437
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,4107, I^2 = 0,0%			**0,62 (0,42; 0,91) p = 0,0155**	**-0,03 (-0,06;-0,01) NNT = 30 (17; 143) p = 0,0136**
grypa				
SIROCCO	17/325 (5%)	20/306 (7%)	0,80 (0,43; 1,50), p = 0,4865	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4867
CALIMA	7/300 (2%)	15/315 (5%)	0,49 (0,20; 1,19), p = 0,1134	-0,02 (-0,05; 0,00), p = 0,1015
ZONDA	1/73 (1%)	5/75 (7%)	0,21 (0,02; 1,72), p = 0,1440	-0,05 (-0,12; 0,01), p = 0,0964
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,3759, I^2 = 0,0%			0,61 (0,38; 1,00), p = 0,0513	**-0,02 (-0,04; 0,00), p = 0,0478**
ból głowy				
SIROCCO	33/325 (10%)	17/306 (6%)	**1,83 (1,04; 3,21) p = 0,0361**	**0,05 (0,00; 0,09) NNH = 22 (12; 233) p = 0,0306**
CALIMA	22/300 (7%)	28/315 (9%)	0,83 (0,48; 1,41), p = 0,4814	-0,02 (-0,06; 0,03), p = 0,4794
ZONDA	6/73 (8%)	4/75 (5%)	1,54 (0,45; 5,24), p = 0,4884	0,03 (-0,05; 0,11), p = 0,4848
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,12477, I^2 = 52,0%			1,24 (0,86; 1,79), p = 0,2410	0,02 (-0,01; 0,05), p = 0,2359
nieżyt nosa				
SIROCCO	7/325 (2%)	10/306 (3%)	0,66 (0,25; 1,71), p = 0,3913	-0,01 (-0,04; 0,01), p = 0,3902
CALIMA	13/300 (4%)	14/315 (4%)	0,98 (0,47; 2,04), p = 0,9464	0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,9464
ZONDA	6/73 (8%)	2/75 (3%)	3,08 (0,64; 14,78), p = 0,1593	0,06 (-0,02; 0,13), p = 0,1349

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,2560, I^2 = 26,6%			1,01 (0,59; 1,72), p = 0,9713	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9713
ból pleców				
SIROCCO	8/325 (3%)	10/306 (3%)	0,75 (0,30; 1,88) p = 0,5445	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5446
CALIMA	8/300 (3%)	11/315 (4%)	0,76 (0,31; 1,87) p = 0,5557	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5529
ZONDA	2/73 (3%)	4/75 (5%)	0,51 (0,10; 2,72), p = 0,4334	-0,03 (-0,09; 0,04), p = 0,4209
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,91237, I^2 = 0,0%			0,72 (0,40; 1,31), p = 0,2806	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,2777
nadciśnienie tętnicze				
SIROCCO	10/325 (3%)	8/306 (3%)	1,18 (0,47; 2,94), p = 0,7276	0,00 (-0,02; 0,03), p = 0,7266
CALIMA	12/300 (4%)	15/315 (5%)	0,84 (0,40; 1,76), p = 0,6453	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,6441
ZONDA	3/73 (4%)	2/75 (3%)	1,54 (0,27; 8,96), p = 0,6301	0,01 (-0,04; 0,07), p = 0,6278
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,7539, I^2 = 0,0%			1,01 (0,58; 1,74), p = 0,9788	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9788
zawroty układowe (*vertigo*)				
SIROCCO	2/325 (1%)	1/306 (< 1%)	1,88 (0,17; 20,66), p = 0,6046	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,5950
CALIMA	1/300 (< 1%)	3/315 (1%)	0,35 (0,04; 3,35), p = 0,3621	-0,01 (-0,02; 0,01), p = 0,3338
ZONDA	3/73 (4%)	2/75 (3%)	1,54 (0,27; 8,96), p = 0,6301	0,01 (-0,04; 0,07), p = 0,6278
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,5150, I^2 = 0,0%			1,01 (0,33; 3,13), p = 0,9826	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9825
ból stawów				
SIROCCO	17/325 (5%)	8/306 (3%)	2,00 (0,88; 4,57), p = 0,0997	0,03 (0,00; 0,06), p = 0,0884
CALIMA	8/300 (3%)	9/315 (3%)	0,93 (0,36; 2,39), p = 0,8855	0,00 (-0,03; 0,02), p = 0,8854
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,2319, I^2 = 30,0%			1,45 (0,79; 2,67), p = 0,2321	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,2252
zapalenie gardła				
SIROCCO	6/325 (2%)	7/306 (2%)	0,81 (0,27; 2,37), p = 0,6970	0,00 (-0,03; 0,02), p = 0,6973
CALIMA	6/300 (2,0%)	6/315 (2%)	1,05 (0,34; 3,22), p = 0,9320	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9320
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,7402, I^2 = 0,0%			0,92 (0,42; 1,99), p = 0,8243	0,00 (-0,02; 0,01), p = 0,8246
zawroty nieukładowe (*dizziness*)				
SIROCCO	2/325 (1%)	6/306 (2%)	0,31 (0,06; 1,54), p = 0,1538	-0,01 (-0,03; 0,00), p = 0,1365
CALIMA	3/300 (1,0%)	2/315 (1%)	1,58 (0,27; 9,36), p = 0,6174	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,6161
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,1853, I^2 = 43,0%			0,62 (0,20; 1,85), p = 0,3893	-0,01 (-0,02; 0,01), p = 0,3892

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
pokrzywka				
SIROCCO	8/325 (3%)	6/306 (2%)	1,26 (0,44; 3,58), p = 0,6703	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,6684
CALIMA	4/300 (1%)	7/315 (2%)	0,60 (0,18; 2,03), p = 0,4112	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,4027
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,3676, I^2 = 0,0%			0,91 (0,42; 1,99), p = 0,8158	0,00 (-0,02; 0,01), p = 0,8148
alergiczny nieżyt nosa				
SIROCCO	12/325 (4%)	5/306 (2%)	2,26 (0,81; 6,34), p = 0,1214	0,02 (0,00; 0,05), p = 0,1058
CALIMA	10/300 (3%)	14/315 (4%)	0,75 (0,34; 1,66), p = 0,4787	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,4753
Metaanaliza, model: *random*, heterogeniczność: p = 0,0967, I^2 = 63,8%			1,24 (0,42; 3,64), p = 0,6983	0,01 (-0,03; 0,04); p = 0,7242
zakażenia przewodu pokarmowego				
SIROCCO	8/325 (3%)	4/306 (1%)	1,88 (0,57; 6,19), p = 0,2972	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,2839
CALIMA	3/300 (1%)	8/315 (3%)	0,39 (0,11; 1,47), p = 0,1656	-0,02 (-0,04; 0,01), p = 0,1449
Metaanaliza, model: *random*, heterogeniczność: p = 0,0839, I^2 = 66,5%			0,88 (0,19; 4,10), p = 0,8751	0,00 (-0,03; 0,02), p = 0,8772
skręcenie więzadła				
SIROCCO	3/325 (1%)	4/306 (1%)	0,71 (0,16; 3,13), p = 0,6469	0,00 (-0,02; 0,01), p = 0,6469
CALIMA	3/300 (1%)	2/315 (1%)	1,58 (0,27; 9,36), p = 0,6174	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,6161
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,4984, I^2 = 0,0%			0,99 (0,32; 3,02), p = 0,9794	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9795
zapalenie pęcherza				
SIROCCO	0/325 (0%)	3/306 (1%)	0,13 (0,01; 2,59), p = 0,1840	-0,01 (-0,02; 0,00), p = 0,1276
CALIMA	3/300 (1%)	5/315 (2%)	0,63 (0,15; 2,61), p = 0,5244	-0,01 (-0,02; 0,01), p = 0,5181
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,3478, I^2 = 0,0%			0,42 (0,12; 1,43), p = 0,1661	-0,01 (-0,02; 0,00), p = 0,1566
ból mięśniowo-szkieletowy				
SIROCCO	6/325 (2%)	3/306 (1%)	1,88 (0,48; 7,46), p = 0,3677	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,3546
CALIMA	3/300 (1%)	3/315 (1%)	1,05 (0,21; 5,16), p = 0,9521	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9521
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,5865, I^2 = 0,0%			1,48 (0,53; 4,15), p = 0,4579	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,4523
ból brzucha (*abdominal pain upper*)				
SIROCCO	2/325 (1%)	2/306 (1%)	0,94 (0,13; 6,64), p = 0,9518	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9518
CALIMA	2/300 (1%)	1/315 (< 1%)	2,10 (0,19; 23,04), p = 0,5438	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,5378
Metaanaliza, model: *fixed*, heterogeniczność: p = 0,6108, I^2 = 0,0%			1,31 (0,30; 5,80), p = 0,7188	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,7190

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Profil bezpieczeństwa benralizumabu był dobry, w większości raportowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W każdym z badań pogorszenie astmy było raportowane rzadziej u pacjentów leczonych benralizumabem w porównaniu do placebo. Uzyskany wynik metaanalizy wskazał na istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia pogorszenia astmy w grupie BEN Q8W + SoC w porównaniu do PBO + SoC, RR = 0,52 (95% CI: 0,30; 0,91), p = 0,0224, NNT = 10 (95% CI: 6; 32), co pozwala wnioskować, że leczenie benralizumabem wpływa na zmniejszenie częstości występowania pogorszenia astmy jako zdarzenia niepożądanego. Istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść benralizumabu raportowano w badaniu *SIROCCO*: 12% vs 21%, RR = 0,57 (95% CI: 0,40; 0,83), p = 0,0029, NNT = 12 (95% CI: 7; 32) oraz w próbie *ZONDA*: 3% vs 24%, RR = 0,11 (95% CI: 0,03; 0,47), p = 0,0028, NNT = 5 (95% CI: 4; 10), odpowiednio dla grup BEN Q8W + SoC i PBO + SoC. Warto zauważyć, że w badaniu *SIROCCO* zdarzenie to raportowano prawie dwukrotnie rzadziej w grupie BEN Q8W + SoC, natomiast z próbie ZONDA – ośmiokrotnie rzadziej, u pacjentów przyjmujących badaną interwencję w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

U pacjentów leczonych benralizumabem rzadziej raportowano także zapalenie oskrzeli i zapalenie zatok. Odnośnie zapalenia oskrzeli, obliczone w metaanalizie ryzyko wskazywało na istotny wpływ stosowania benralizumabu na zmniejszenie częstości występowania zapalenia oskrzeli, RR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,83), p = 0,0028, NNT = 22 (95% CI: 14; 61). Zdarzenie to było odnotowywane dwukrotnie rzadziej w próbie *SIROCCO*: 4% vs 8% odpowiednio dla BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC, RR = 0,49 (95% CI: 0,26; 0,94), p = 0,0317, NNT = 24 (95% CI: 13; 231).

W przypadku zapalenia zatok, ryzyko obliczone w metaanalizie również wskazywało na korzyść benralizumabu, RR = 0,62 (95% CI: 0,42; 0,91), p = 0,0155, NNT = 30 (95% CI: 17; 143). Zdarzenie było raportowane dwukrotnie rzadziej u chorych leczonych benralizumabem w porównaniu do placebo w próbie *CALIMA*, wyniki były statystycznie znamienne: 5,3% vs 11%, RR = 0,49 (95% CI: 0,28; 0,88), p = 0,0159, NNT = 19 (95% CI: 11; 84).

Podsumowując, poszczególne AEs związane z układem oddechowym występowały istotnie rzadziej wśród pacjentów leczonych benralizumabem w porównaniu do placebo.

W przypadku bólu głowy wyniki metaanalizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic, RR = 1,24 (95% CI: 0,86; 1,79), p = 0,2410, natomiast w próbie *SIROCCO* różnice były statystycznie istotne (10% vs 6%), RR = 1,83 (95% CI: 1,04; 3,21), p = 0,0361, NNH = 22 (95% CI: 12; 233). Warto zaznaczyć, że ból głowy

jest jedynym AEs, który występował istotnie częściej wśród chorych otrzymujących benralizumab w porównaniu do placebo.

W przypadku pozostałych AEs różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które odnotowano u więcej niż 3% chorych w każdej z grup wśród pacjentów z eozynofilią < 300 komórek/µl, ≥ 300 komórek/µl i w populacji bezpieczeństwa.

Tabela 114. Poszczególne AEs, odnotowane u >3% pacjentów w każdej z grup^ w zależności od eozynofilii, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
pogorszenie astmy (*asthma*)				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	20/129 (16%)	27/140 (19%)	0,80 (0,47; 1,36), p = 0,4164	-0,04 (-0,13; 0,05), p = 0,4123
CALIMA	10/124 (8%)	17/122 (14%)	0,58 (0,28; 1,21), p = 0,1475	-0,06 (-0,14; 0,02), p = 0,1399
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,4776, I^2 = 0,0%			0,71 (0,47; 1,10), p = 0,1234	-0,05 (-0,11; 0,01), p = 0,1191
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	25/265 (9%)	51/267 (19%)	**0,49 (0,32; 0,77) p = 0,0020**	**-0,10 (-0,16;-0,04) NNT = 11 (7; 27) p = 0,0013**
CALIMA	28/230 (12%)	42/248 (17%)	0,72 (0,46; 1,12), p = 0,1444	-0,05 (-0,11; 0,02), p = 0,1383
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,2426, I^2 = 26,8%			**0,59 (0,43; 0,81) p = 0,0011**	**-0,07 (-0,12;-0,03) NNT = 14 (9; 33) p = 0,0008**
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	45/394 (11%)	78/407 (19%)	**0,60 (0,42; 0,84) p = 0,0028**	**-0,08 (-0,13;-0,03) NNT = 13 (8; 36) p = 0,0022**
CALIMA	47/428 (11%)	68/440 (15%)	0,71 (0,50; 1,01), p = 0,0537	-0,04 (-0,09; 0,00), p = 0,0510
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,4779, I^2 = 0,0%			**0,65 (0,51; 0,83) p = 0,0005**	**-0,06 (-0,09;-0,03) NNT = 17 (11; 37) p = 0,0004**
zapalenie nosa i gardła				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	12/129 (9%)	12/140 (9%)	1,09 (0,51; 2,33), p = 0,8336	0,01 (-0,06; 0,08), p = 0,8338
CALIMA	30/124 (24%)	29/122 (24%)	1,02 (0,65; 1,59), p = 0,9381	0,00 (-0,10; 0,11), p = 0,9381

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,8864, I^2 = 0,0%			1,04 (0,71; 1,52), p = 0,8541	0,01 (-0,06; 0,07), p = 0,8541
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	34/265 (13%)	35/267 (13%)	0,98 (0,63; 1,52), p = 0,9239	0,00 (-0,06; 0,05), p = 0,9239
CALIMA	42/230 (18%)	56/248 (23%)	0,81 (0,57; 1,16), p = 0,2445	-0,04 (-0,12; 0,03), p = 0,2404
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,5093, I^2 = 0,0%			0,88 (0,66; 1,16), p = 0,3476	-0,02 (-0,07; 0,02), p = 0,3454
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	46/394 (12%)	47/407 (12%)	1,01 (0,69; 1,48), p = 0,9552	0,00 (-0,04; 0,05), p = 0,9552
CALIMA	79/428 (18%)	92/440 (21%)	0,88 (0,67; 1,16), p = 0,3647	-0,02 (-0,08; 0,03), p = 0,3635
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,5694, I^2 = 0,0%			0,93 (0,74; 1,15), p = 0,4945	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4940
zakażenia górnych dróg oddechowych				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	7/129 (5%)	10/140 (7%)	0,76 (0,30; 1,94), p = 0,5649	-0,02 (-0,08; 0,04), p = 0,5610
CALIMA	13/124 (10%)	6/122 (5%)	2,13 (0,84; 5,43), p = 0,1124	0,06 (-0,01; 0,12), p = 0,0993
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,1261, I^2 = 57,3%			1,29 (0,68; 2,45), p = 0,4351	0,02 (-0,03; 0,06), p = 0,4290
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	25/265 (9%)	26/267 (10%)	0,97 (0,57; 1,63), p = 0,9053	0,00 (-0,05; 0,05), p = 0,9052
CALIMA	18/230 (8%)	22/248 (9%)	0,88 (0,49; 1,60), p = 0,6805	-0,01 (-0,06; 0,04), p = 0,6795
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,8169, I^2 = 0,0%			0,93 (0,63; 1,38), p = 0,7167	-0,01 (-0,04; 0,03), p = 0,7163
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	32/394 (8%)	36/407 (9%)	0,92 (0,58; 1,45), p = 0,7136	-0,01 (-0,05; 0,03), p = 0,7133
CALIMA	36/428 (8%)	41/440 (9%)	0,90 (0,59; 1,38), p = 0,6387	-0,01 (-0,05; 0,03), p = 0,6382
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,9573, I^2 = 0,0%			0,91 (0,67; 1,24), p = 0,5529	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,5523
ból głowy				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	9/129 (7%)	4/140 (3%)	2,44 (0,77; 7,74), p = 0,1292	0,04 (-0,01; 0,09), p = 0,1198
CALIMA	12/124 (10%)	9/122 (7%)	1,31 (0,57; 3,00), p = 0,5202	0,02 (-0,05; 0,09), p = 0,5178
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,3901, I^2 = 0,0%			1,65 (0,85; 3,21), p = 0,1416	0,03 (-0,01; 0,08), p = 0,1380
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	28/265 (11%)	17/267 (6%)	1,66 (0,93; 2,96), p = 0,0860	0,04 (-0,01; 0,09), p = 0,0812

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
CALIMA	16/230 (7%)	22/248 (9%)	0,78 (0,42; 1,46), p = 0,4411	-0,02 (-0,07; 0,03), p = 0,4373
Metaanaliza, model *random*, heterogeniczność: p = 0,0827, I^2 = 66,8%			1,15 (0,55; 2,40), p = 0,7085	0,01 (-0,05; 0,07), p = 0,6966
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	37/394 (9%)	21/407 (5%)	**1,82 (1,09; 3,05) p = 0,0233**	**0,04 (0,01; 0,08) NNH = 24 (13; 157) p = 0,0210**
CALIMA	34/428 (8%)	32/440 (7%)	1,09 (0,69; 1,74), p = 0,7093	0,01 (-0,03; 0,04), p = 0,7093
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,1497, I^2 = 51,8%			1,38 (0,98; 1,94), p = 0,0654	0,02 (0,00; 0,05), p = 0,0640
zapalenie oskrzeli				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	7/129 (5%)	8/140 (6%)	0,95 (0,35; 2,54), p = 0,9181	0,00 (-0,06; 0,05), p = 0,9180
CALIMA	16/124 (13%)	14/122 (11%)	1,12 (0,57; 2,20), p = 0,7324	0,01 (-0,07; 0,10), p = 0,7321
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,7812, I^2 = 0,0%			1,06 (0,61; 1,85), p = 0,8296	0,01 (-0,04; 0,05), p = 0,8294
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	12/265 (5%)	22/267 (8%)	0,55 (0,28; 1,09), p = 0,0856	-0,04 (-0,08; 0,00), p = 0,0790
CALIMA	21/230 (9%)	32/248 (13%)	0,71 (0,42; 1,19), p = 0,1927	-0,04 (-0,09; 0,02), p = 0,1860
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,5635, I^2 = 0,0%			**0,64 (0,42; 0,97) p = 0,0355**	**-0,04 (-0,07; 0,00) NNT = 27 (14; 321) p = 0,0325**
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	19/394 (5%)	30/407 (7%)	0,65 (0,37; 1,14), p = 0,1359	-0,03 (-0,06; 0,01), p = 0,1306
CALIMA	44/428 (10%)	52/440 (12%)	0,87 (0,60; 1,27), p = 0,4707	-0,02 (-0,06; 0,03), p = 0,4697
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,4072, I^2 = 0,0%			0,79 (0,58; 1,08), p = 0,1421	-0,02 (-0,05; 0,01), p = 0,1399
zapalenie zatok				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	5/129 (4%)	9/140 (6%)	0,60 (0,21; 1,75), p = 0,3526	-0,03 (-0,08; 0,03), p = 0,3409
CALIMA	4/124 (3%)	12/122 (10%)	**0,33 (0,11; 0,99) p = 0,0477**	**-0,07 (-0,13; 0,00) NNT = 16 (8; 209) p = 0,0346**
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,4363, I^2 = 0,0%			**0,44 (0,21; 0,95) p = 0,0353**	**-0,04 (-0,09; 0,00) NNT = 23 (12; 209) p = 0,0283**
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	17/265 (6%)	19/267 (7%)	0,90 (0,48; 1,70), p = 0,7477	-0,01 (-0,05; 0,04), p = 0,7475

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
CALIMA	14/230 (6%)	23/248 (9%)	0,66 (0,35; 1,24), p = 0,1970	-0,03 (-0,08; 0,02), p = 0,1886
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,4890, I^2 = 0,0%			0,77 (0,49; 1,20), p = 0,2515	-0,02 (-0,05; 0,01), p = 0,2473
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	22/394 (6%)	28/407 (7%)	0,81 (0,47; 1,39), p = 0,4495	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4476
CALIMA	20/428 (5%)	37/440 (8%)	**0,56 (0,33; 0,94) p = 0,0290**	**-0,04 (-0,07; 0,00) NNT = 27 (15; 217) p = 0,0253**
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,3256, I^2 = 0,0%			**0,67 (0,46; 0,97) p = 0,0340**	**-0,03 (-0,05; 0,00) NNT = 39 (21; 445) p = 0,0317**
grypa				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	4/129 (3%)	7/140 (5%)	0,62 (0,19; 2,07), p = 0,4371	-0,02 (-0,07; 0,03), p = 0,4272
CALIMA	3/124 (2%)	3/122 (2%)	0,98 (0,20; 4,78), p = 0,9839	0,00 (-0,04; 0,04), p = 0,9839
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,6490, I^2 = 0,0%			0,73 (0,28; 1,90), p = 0,5229	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,5181
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	15/265 (6%)	16/267 (6%)	0,94 (0,48; 1,87), p = 0,8701	0,00 (-0,04; 0,04), p = 0,8701
CALIMA	6/230 (3%)	12/248 (5%)	0,54 (0,21; 1,41), p = 0,2088	-0,02 (-0,06; 0,01), p = 0,1950
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,3517, I^2 = 0,0%			0,77 (0,45; 1,35), p = 0,3645	-0,01 (-0,04; 0,01), p = 0,3605
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	19/394 (5%)	23/407 (6%)	0,85 (0,47; 1,54), p = 0,5993	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,5983
CALIMA	14/428 (3%)	24/440 (5%)	0,60 (0,31; 1,14), p = 0,1205	-0,02 (-0,05; 0,01), p = 0,1142
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,4297, I^2 = 0,0%			0,72 (0,47; 1,12), p = 0,1447	-0,02 (-0,04; 0,01), p = 0,1414
ostre zapalenie zatok				
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	13/394 (3%)	10/407 (2%)	1,34 (0,60; 3,03), p = 0,4771	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4762
CALIMA	5/428 (1%)	14/440 (3%)	0,37 (0,13; 1,01), p = 0,0524	**-0,02 (-0,04; 0,00), p = 0,0409**
Metaanaliza, model *random*, heterogeniczność: p = 0,0497, I^2 = 74,0%			0,73 (0,20; 2,60), p = 0,6250	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,6653
ból pleców				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	5/129 (4%)	6/140 (4%)	0,90 (0,28; 2,89), p = 0,8655	0,00 (-0,05; 0,04), p = 0,8651
CALIMA	2/124 (2%)	8/122 (7%)	0,25 (0,05; 1,14), p = 0,0722	**-0,05 (-0,10; 0,00), p = 0,0489**

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,1808, I^2 = 44,2%			0,52 (0,21; 1,26), p = 0,1479	-0,03 (-0,06; 0,01), p = 0,1383
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	3/265 (1%)	9/267 (3%)	0,34 (0,09; 1,23), p = 0,0988	-0,02 (-0,05; 0,00), p = 0,0806
CALIMA	8/230 (3%)	6/248 (2%)	1,44 (0,51; 4,08), p = 0,4952	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,4953
Metaanaliza, model *random*, heterogeniczność: p = 0,0857, I^2 = 66,1%			0,73 (0,18; 3,05), p = 0,6684	-0,01 (-0,04; 0,03), p = 0,6870
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	8/394 (2%)	15/407 (4%)	0,55 (0,24; 1,28), p = 0,1677	-0,02 (-0,04; 0,01), p = 0,1584
CALIMA	11/428 (3%)	16/440 (4%)	0,71 (0,33; 1,51), p = 0,3683	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,3643
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,6671, I^2 = 0,0%			0,63 (0,36; 1,11), p = 0,1095	-0,01 (-0,03; 0,00), p = 0,1046
kaszel				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	5/129 (4%)	2/140 (1%)	2,71 (0,54; 13,74), p = 0,2279	0,02 (-0,01; 0,06), p = 0,2149
CALIMA	3/124 (2%)	2/122 (2%)	1,48 (0,25; 8,68), p = 0,6668	0,01 (-0,03; 0,04), p = 0,6641
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,6191, I^2 = 0,0%			2,08 (0,64; 6,79), p = 0,2256	0,02 (-0,01; 0,04), p = 0,2184
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	8/265 (3%)	8/267 (3%)	1,01 (0,38; 2,64), p = 0,9878	0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,9878
CALIMA	10/230 (4%)	4/248 (2%)	2,70 (0,86; 8,48), p = 0,0898	0,03 (0,00; 0,06), p = 0,0805
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,1972, I^2 = 39,9%			1,56 (0,76; 3,19), p = 0,2263	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,2249
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	13/394 (3%)	10/407 (2%)	1,34 (0,60; 3,03), p = 0,4771	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4762
CALIMA	14/428 (3%)	8/440 (2%)	1,80 (0,76; 4,24), p = 0,1800	0,01 (-0,01; 0,04), p = 0,1745
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,6277, I^2 = 0,0%			1,55 (0,86; 2,79), p = 0,1470	0,01 (0,00; 0,03), p = 0,1445
nadciśnienie tętnicze				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	5/129 (4%)	4/140 (3%)	1,36 (0,37; 4,94), p = 0,6438	0,01 (-0,03; 0,05), p = 0,6443
CALIMA	13/124 (11%)	8/122 (7%)	1,60 (0,69; 3,72), p = 0,2761	0,04 (-0,03; 0,11), p = 0,2685
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,8348, I^2 = 0,0%			1,52 (0,75; 3,08), p = 0,2449	0,02 (-0,02; 0,06), p = 0,2401
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	5/265 (2%)	8/267 (3%)	0,63 (0,21; 1,90), p = 0,4118	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,4066

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
CALIMA	4/230 (2%)	10/248 (4%)	0,43 (0,14; 1,36), p = 0,1502	-0,02 (-0,05; 0,01), p = 0,1308
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,6409, I^2 = 0,0%			0,52 (0,24; 1,15), p = 0,1068	-0,02 (-0,04; 0,00), p = 0,0970
gorączka				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	3/129 (2%)	0/140 (0%)	7,59 (0,40; 145,58), p = 0,1786	0,02 (-0,01; 0,05), p = 0,1224
CALIMA	3/124 (2%)	3/122 (2%)	0,98 (0,20; 4,78), p = 0,9839	0,00 (-0,04; 0,04), p = 0,9839
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,2197, I^2 = 33,6%			1,89 (0,53; 6,76), p = 0,3286	0,01 (-0,01; 0,04), p = 0,3310
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	9/265 (3%)	8/267 (3%)	1,13 (0,44; 2,89), p = 0,7933	0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,7932
CALIMA	8/230 (3%)	3/248 (1%)	2,88 (0,77; 10,71), p = 0,1154	0,02 (0,00; 0,05), p = 0,1035
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,2574, I^2 = 22,0%			1,60 (0,76; 3,37), p = 0,2187	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,2169
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	12/394 (3%)	8/407 (2%)	1,55 (0,64; 3,75), p = 0,3315	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,3287
CALIMA	12/428 (3%)	6/440 (1%)	2,06 (0,78; 5,43), p = 0,1456	0,01 (0,00; 0,03), p = 0,1380
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,6727, I^2 = 0,0%			1,77 (0,92; 3,39), p = 0,0871	0,01 (0,00; 0,03), p = 0,0836
nieżyt nosa (ang. *rhinitis*)				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	4/129 (3%)	8/140 (6%)	0,54 (0,17; 1,76), p = 0,3083	-0,03 (-0,07; 0,02), p = 0,2930
CALIMA	4/124 (3%)	5/122 (4%)	0,79 (0,22; 2,86), p = 0,7162	-0,01 (-0,06; 0,04), p = 0,7157
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,6763, I^2 = 0,0%			0,64 (0,27; 1,52), p = 0,3117	-0,02 (-0,05; 0,02), p = 0,3033
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	6/265 (2%)	7/267 (3%)	0,86 (0,29; 2,54), p = 0,7896	0,00 (-0,03; 0,02), p = 0,7893
CALIMA	12/230 (5%)	10/248 (4%)	1,29 (0,57; 2,94), p = 0,5379	0,01 (-0,03; 0,05), p = 0,5384
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,5582, I^2 = 0,0%			1,11 (0,58; 2,13), p = 0,7463	0,00 (-0,02; 0,3), p = 0,7468
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	10/394 (3%)	15/407 (4%)	0,69 (0,31; 1,51), p = 0,3536	-0,01 (-0,04; 0,01), p = 0,3488
CALIMA	17/428 (4%)	17/440 (4%)	1,03 (0,53; 1,99), p = 0,9345	0,00 (-0,02; 0,03), p = 0,9345
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,4446, I^2 = 0,0%			0,87 (0,53; 1,44), p = 0,5849	0,00 (-0,02; 0,01), p = 0,5840

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
zapalenie gardła				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	9/129 (7%)	8/140 (6%)	1,22 (0,49; 3,07), p = 0,6713	0,01 (-0,05; 0,07), p = 0,6718
CALIMA	5/124 (4%)	3/122 (2%)	1,64 (0,40; 6,71), p = 0,4916	0,02 (-0,03; 0,06), p = 0,4855
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,7313, I^2 = 0,0%			1,34 (0,62; 2,89), p = 0,4571	0,01 (-0,02; 0,05), p = 0,4559
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	14/265 (5%)	6/267 (2%)	2,35 (0,92; 6,03). p = 0,0750	0,03 (0,00; 0,06), p = 0,0652
CALIMA	3/230 (1%)	3/248 (1%)	1,08 (0,22; 5,29), p = 0,9260	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9261
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,4082, I^2 = 0,0%			1,94 (0,87; 4,31), p = 0,1050	0,02 (0,00; 0,04), p = 0,0976
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	23/394 (6%)	14/407 (3%)	1,70 (0,89; 3,25), p = 0,1106	0,02 (-0,01; 0,05), p = 0,1069
CALIMA	10/428 (2%)	7/440 (2%)	1,47 (0,56; 3,82), p = 0,4311	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4291
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,8064, I^2 = 0,0%			1,62 (0,95; 2,77), p = 0,0781	0,02 (0,00; 0,03), p = 0,0756
ból stawów				
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	15/265 (6%)	6/267 (2%)	2,52 (0,99; 6,39), p = 0,0519	**0,03 (0,00; 0,07), p = 0,0428**
CALIMA	5/230 (2%)	8/248 (3%)	0,67 (0,22; 2,03), p = 0,4831	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,4765
Metaanaliza, model *random*, heterogeniczność: p = 0,0733, I^2 = 68,8%			1,35 (0,37; 4,90), p = 0,6498	0,01 (-0,03; 0,05), p = 0,5867
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	18/394 (5%)	10/407 (2%)	1,86 (0,87; 3,98), p = 0,1099	0,02 (0,00; 0,05), p = 0,1049
CALIMA	14/428 (3%)	9/440 (2%)	1,60 (0,70; 3,66), p = 0,2657	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,2622
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,7925, I^2 = 0,0%			1,74 (0,99; 3,04), p = 0,0533	0,02 (0,00; 0,03), p = 0,0507
alergiczny nieżyt nosa (ang. *rhinitis allergic*)				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	4/129 (3%)	2/140 (1%)	2,17 (0,40; 11,65), p = 0,3661	0,02 (-0,02; 0,05), p = 0,3598
CALIMA	2/124 (2%)	7/122 (6%)	0,28 (0,06; 1,33), p = 0,1089	-0,04 (-0,09; 0,01), p = 0,0844
Metaanaliza, model *random*, heterogeniczność: p = 0,0795, I^2 = 67,5%			0,76 (0,10; 5,65), p = 0,7892	-0,01 (-0,06; 0,04), p = 0,7096
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	8/265 (3%)	6/267 (2%)	1,34 (0,47; 3,82), p = 0,5797	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,5783
CALIMA	10/230 (4%)	10/248 (4%)	1,08 (0,46; 2,54), p = 0,8633	0,00 (-0,03; 0,04), p = 0,8635

Badanie	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,7499, I^2 = 0,0%			1,18 (0,61; 2,29), p = 0,6245	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,6243
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	12/394 (3%)	8/407 (2%)	1,55 (0,64; 3,75), p = 0,3315	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,3287
CALIMA	16/428 (4%)	23/440 (5%)	0,72 (0,38; 1,33), p = 0,2923	-0,01 (-0,04; 0,01),p = 0,2884
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,1613, I^2 = 49,0%			0,93 (0,56; 1,54), p = 0,7769	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,7765
zakażenia przewodu pokarmowego				
< 300 komórek/µl				
SIROCCO	6/129 (5%)	3/140 (2%)	2,17 (0,55; 8,50), p = 0,2658	0,03 (-0,02; 0,07), p = 0,2589
CALIMA	1/124 (< 1%)	4/122 (3%)	0,25 (0,03; 2,17), p = 0,2067	-0,02 (-0,06; 0,01), p = 0,1699
Metaanaliza, model *random*, heterogeniczność: p = 0,0945, I^2 = 64,2%			0,87 (0,10; 7,23), p = 0,8941	0,00 (-0,05; 0,05), p = 0,9445
≥ 300 komórek/µl				
SIROCCO	6/265 (2%)	3/267 (1%)	2,02 (0,51; 7,97), p = 0,3181	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,3079
CALIMA	3/230 (1%)	5/248 (2%)	0,65 (0,16; 2,68), p = 0,5478	-0,01 (-0,03; 0,02), p = 0,5411
Metaanaliza, model *fixed*, heterogeniczność: p = 0,2600, I^2 = 21,2%			1,17 (0,45; 3,03), p = 0,7444	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,7430

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ autorzy prób *SIROCCO* i *CALIMA* przedstawili informacje dotyczące poszczególnych AEs raportowanych u > 3% pacjentów w zestawieniu trzech grup: BEN Q8W + SoC, BEN Q4W + SoC i PBO + SoC; ponieważ w niniejszym raporcie nie przedstawiono danych dotyczących pacjentów, u których stosowano schemat leczenia benralizumabem co 4 tygodnie (dane te zamieszczono osobno w załączniku), w przypadku niektórych AEs założenie autorów, dotyczące wystąpienia danego AEs u > 3% chorych, mogło nie zostać spełnione.

Profil bezpieczeństwa benralizumabu był dobry, większość poszczególnych zdarzeń niepożądanych występowało rzadziej wśród pacjentów leczonych benralizumabem w porównaniu do placebo. W większości przypadków różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

Istotnie rzadziej w grupie chorych leczonych benralizumabem w porównaniu do placebo raportowano poszczególne zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym. Przeprowadzona metaanaliza dla zdarzenia pogorszenia astmy nie wykazała istotnych statystycznie różnic w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl, RR = 0,71 (95% CI: 0,47; 1,10), p = 0,1234, jednak wśród pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl pogorszenie astmy raportowano istotnie rzadziej wśród pacjentów leczonych benralizumabem w porównaniu do placebo, RR = 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), p = 0,0011, NNT = 14 (95% CI: 9; 33). Wynik metaanalizy dla całej populacji również wykazywał istotną korzyść ze stosowania benralizumabu, RR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83), p = 0,0005, NNT = 17 (95% CI: 11; 37). Wśród przyjmujących badaną interwencję w podgrupie chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl badania *SIROCCO* nie wykazano

istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pogorszenia objawów astmy (*asthma*), a wśród pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl oraz w całej populacji bezpieczeństwa, raportowano istotnie mniej zdarzeń pogorszenia astmy w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo: 9% vs 19%, RR = 0,49 (95% CI: 0,32; 0,77), p = 0,0020, NNT = 11 (95% CI: 7; 27) i 11% vs 19%, RR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,84), p = 0,0028, NNT = 13 (95% CI: 8; 36), odpowiednio dla podgrupy z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl i całej populacji bezpieczeństwa, natomiast w próbie *CALIMA* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W odniesieniu do zapalenia oskrzeli, wyniki metaanalizy w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl nie wykazały istotnych statystycznie różnic, RR = 1,06 (95% CI: 0,61; 1,85), p = 0,8296 natomiast w podgrupie z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl wynik wskazywał istotnie na korzyść interwencji, RR = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,97), p = 0,0355, NNT = 27 (95% CI: 14; 321). W całej populacji wyniki metaanalizy nie były statystycznie istotne, p = 0,79 (95% CI: 0,58; 1,08), p = 0,1421. W obu badaniach nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami wśród chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl. W żadnej z podgrup różnice pomiędzy grupami raportowane w badaniach *SIROCCO* i *CALIMA* nie były statystycznie istotne.

Istotne różnice odnotowano w przypadku zapalenia zatok: metaanaliza w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl wskazywała istotnie na korzyść badanej interwencji, RR = 0,44 (95% CI: 0,21; 0,95), p = 0,0353, NNT = 23 (95% CI: 12; 209), natomiast wyniki w podgrupie ≥ 300 komórek/µl nie wykazały znamiennie istotnych różnic, RR = 0,77 (95% CI: 0,49; 1,20), p = 0,2515. Różnice pomiędzy grupami BEN Q8W + SoC i PBO + SoC przedstawione z wykorzystaniem metaanalizy w całej populacji były istotne statystycznie, RR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,97), p = 0,0340, NNT = 39 (95% CI: 21; 445). W odniesieniu do badań, w próbie *CALIMA* w podgrupie chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl oraz w populacji bezpieczeństwa zdarzenie to raportowano istotnie rzadziej w grupie benralizumabu w porównaniu do placebo, odpowiednio 3% vs 10%, RR = 0,33 (95% CI: 0,11; 0,99), p = 0,0477, NNT = 16 (95% CI: 8; 209) i 5% vs 8%, RR = 0,56 (95% CI: 0,33; 0,94), p = 0,0290, NNT = 27 (95% CI: 15; 217).

Jedynym z wyszczególnionych przez badaczy poszczególnych AEs, który raportowano istotnie częściej wśród chorych przyjmujących benralizumab w porównaniu do placebo, był ból głowy. Zaznaczyć należy, że w podgrupie chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, wyniki metaanalizy nie wskazały na istotne różnice pomiędzy grupami, RR = 1,65 (95% CI: 0,85; 3,21), p = 0,1416, tak samo jak w podgrupie z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, RR = 1,15 (95% CI: 0,55; 2,40), p = 0,7085 i w całej populacji, RR = 1,38 (95% CI: 0,98; 1,94), p = 0,0654. W przypadku badań, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą

benralizumabu a placebo w ryzyku pojawienia się bólu głowy w podgrupie < 300 komórek/µl oraz w podgrupie pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl. Ból głowy zgłaszano istotnie częściej w badaniu *SIROCCO* w grupie BEN Q8W + SoC niż w PBO + SoC w całej populacji bezpieczeństwa, 9% vs 5%, RR = 1,82 (95% CI: 1,09; 3,05), p = 0,0233, NNH = 24 (95% CI: 13; 157).

7.5.8.2 Ocena bez metaanalizy

Osobno przedstawiono wyniki oceny dla poszczególnych AEs raportowanych tylko w próbie *ZONDA*, które odnotowano u więcej niż 3% chorych w każdej z grup – zamieszczono je w poniższej tabeli.

Tabela 115. Poszczególne AEs, odnotowane u ≥3% pacjentów w każdej z grup u pacjentów, populacja bezpieczeństwa, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*).

AEs	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 komórek/µl)				
kaszel	1/73 (1%)	4/75 (5%)	0,26 (0,03; 2,24), p = 0,2190	-0,04 (-0,10; 0,02), p = 0,1761
duszności	1/73 (1%)	4/75 (5%)	0,26 (0,03; 2,24), p = 0,2190	-0,04 (-0,10; 0,02), p = 0,1761
zapalenie płuc	3/73 (4%)	3/75 (4%)	1,03 (0,21; 4,93), p = 0,9730	0,00 (-0,06; 0,06), p = 0,9730
nudności	0/73 (0%)	3/75 (4%)	0,15 (0,01; 2,79), p = 0,2016	-0,04 (-0,09; 0,01), p = 0,1219
kandydoza jamy ustnej	0/73 (0%)	4/75 (5%)	0,11 (0,01; 2,08), p = 0,1430	-0,05 (-0,11; 0,00), p = 0,0631
stan przedomdleniowy (*presyncope*)	3/73 (4%)	0/75 (0%)	7,19 (0,38; 136,79), p = 0,1894	0,04 (-0,01; 0,09), p = 0,1190
stan astmatyczny (*status asthmaticus*)	0/73 (0%)	3/75 (4%)	0,15 (0,01; 2,79), p = 0,2016	-0,04 (-0,09; 0,01), p = 0,1219

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości przypadków poszczególne zdarzenia niepożądane były raportowane rzadziej wśród pacjentów leczonych benralizumabem w porównaniu do placebo. W przypadku żadnego z wymienionych w powyższej tabeli AEs różnice nie były znamienne statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono osobno dane dotyczące poszczególnych AEs raportowanych u >3% pacjentów w każdej z grup w badaniu *CALIMA*, których nie wykorzystano do metaanalizy.

Tabela 116. Poszczególne AEs odnotowane u >3% pacjentów w każdej z grup, badanie *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

AEs	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
< 300 komórek/µl				
ból jamy ustnej i gardła	4/124 (3%)	1/122 (< 1%)	3,94 (0,45; 34,71), p = 0,2174	0,02 (-0,01; 0,06), p = 0,1775
kandydoza jamy ustnej	6/124 (5%)	0/122 (0%)	12,79 (0,73; 224,63), p = 0,0813	**0,05 (0,01; 0,09), p = 0,0192**
bakteryjne zapalenie płuc	1/124 (< 1%)	0/122 (0%)	2,95 (0,12; 71,76), p = 0,5061	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4756
wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	0/124 (0%)	5/122 (4%)	0,09 (0,00; 1,60), p = 0,1009	**-0,04 (-0,08; 0,00), p = 0,0353**
wirusowe zakażenie dróg oddechowych	4/124 (3%)	2/122 (2%)	1,97 (0,37; 10,55), p = 0,4294	0,02 (-0,02; 0,05), p = 0,4181
≥ 300 komórek/µl				
przekrwienie błony śluzowej nosa (uczucie zatkanego nosa, ang. *nasal congestion*)	3/230 (1%)	8/248 (3%)	0,40 (0,11; 1,51), p = 0,1771	-0,02 (-0,05; 0,01), p = 0,1542
biegunka	1/230 (< 1%)	8/248 (3%)	0,13 (0,02; 1,07), p = 0,0579	**-0,03 (-0,05; 0,00), p = 0,0203**
uraz (ang. *contusion*)	1/230 (< 1%)	5/248 (2%)	0,22 (0,03; 1,83), p = 0,1599	-0,02 (-0,04; 0,00), p = 0,1110
ból jamy ustnej i gardła	3/230 (1%)	2/248 (< 1%)	1,62 (0,27; 9,59), p = 0,5965	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,5961
populacja bezpieczeństwa				
nadciśnienie tętnicze	18/428 (4%)	21/440 (5%)	0,88 (0,48; 1,63), p = 0,6870	-0,01 (-0,03; 0,02), p = 0,6865

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z raportowanych powyżej zdarzeń nie wykryto istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W poniższej tabeli zawarto dane dotyczące poszczególnych AEs raportowanych u >3% pacjentów w każdej z grup w badaniu *SIROCCO.*

Tabela 117. Poszczególne AEs odnotowane u >3% pacjentów w każdej z grup, badanie *SIROCCO* (*Bleecker 2016*).

AEs	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
< 300 komórek/µl				
ostre zapalenie zatok	2/129 (2%)	1/140 (< 1%)	2,17 (0,20; 23,65), p = 0,5248	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,5201

AEs	BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
nudności	2/129 (2%)	1/140 (< 1%)	2,17 (0,20; 23,65), p = 0,5248	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,5201
ból stawów	3/129 (2%)	4/140 (3%)	0,81 (0,19; 3,57), p = 0,7848	-0,01 (-0,04; 0,03), p = 0,7835
zakażenie wirusowe	3/129 (2%)	3/140 (2%)	1,09 (0,22; 5,28), p = 0,9193	0,00 (-0,03; 0,04), p = 0,9194
ból kończyn	4/129 (3%)	1/140 (< 1%)	4,34 (0,49; 38,33), p = 0,1865	0,02 (-0,01; 0,06), p = 0,1564
duszności	2/129 (2%)	1/140 (< 1%)	2,17 (0,20; 23,65), p = 0,5248	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,5201
choroba refluksowa przełyku	3/129 (2%)	5/140 (4%)	0,65 (0,16; 2,67), p = 0,5513	-0,01 (-0,05; 0,03), p = 0,5442
astenia	1/129 (< 1%)	0/140 (0%)	3,25 (0,13; 79,17), p = 0,4688	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4654
zawroty nieukładowe (*dizziness*)	0/129 (0%)	2/140 (1%)	0,22 (0,01; 4,48), p = 0,3224	-0,01 (-0,04; 0,01), p = 0,2481
≥ 300 komórek/µl				
ostre zapalenie zatok	11/265 (4%)	9/267 (3%)	1,23 (0,52; 2,92), p = 0,6369	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,6363
nudności	10/265 (4%)	7/267 (3%)	1,44 (0,56; 3,72), p = 0,4528	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,4501
zakażenie wirusowe	3/265 (1%)	5/267 (2%)	0,60 (0,15; 2,50), p = 0,4876	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,4822
ból kończyn	9/265 (3%)	4/267 (1%)	2,27 (0,71; 7,27), p = 0,1687	0,02 (-0,01; 0,05), p = 0,1561
duszności	8/265 (3%)	3/267 (1%)	2,69 (0,72; 10,02), p = 0,1410	0,02 (-0,01; 0,04), p = 0,1243
choroba refluksowa przełyku	5/265 (2%)	1/267 (< 1%)	5,04 (0,59; 42,83), p = 0,1387	0,02 (0,00; 0,03), p = 0,0986
astenia	5/265 (2%)	3/267 (1%)	1,68 (0,41; 6,96), p = 0,4747	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4698
zawroty nieukładowe (*dizziness*)	2/265 (< 1%)	6/267 (2%)	0,34 (0,07; 1,65), p = 0,1790	-0,01 (-0,04; 0,01), p = 0,1557
populacja bezpieczeństwa				
nudności	12/394 (3%)	8/407 (2%)	1,55 (0,64; 3,75), p = 0,3315	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,3287
ból kończyn	13/394 (3%)	5/407 (1%)	2,69 (0,97; 7,46), p = 0,0581	**0,02 (0,00; 0,04), p = 0,0491**
zakażenia przewodu pokarmowego	12/394 (3%)	6/407 (1%)	2,07 (0,78; 5,45), p = 0,1427	0,02 (0,00; 0,04), p = 0,1352

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek poszczególnych zdarzeń był niski i podobny w obu grupach bez względu na eozynofilię (<1-3%), różnice nie były statystycznie istotne.

8 Benralizumab – ocena długookresowa RCT (*BORA*)

Informacje odnośnie skuteczności klinicznej benralizumabu w dłuższym okresie obserwacji przedstawiono w publikacji *Busse 2018*, opisującej badanie z randomizacją *BORA*, w którym pacjenci z grup benralizumabu badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA* kontynuowali leczenie w ramach przypisanych grup, a pacjenci z grupy placebo zostali poddani randomizacji do grup benralizumabu (długoterminowa ocena), a także w 2 publikacjach opisujących zintegrowane, dwuletnie analizy na podstawie badań *ZONDA* i *BORA* (publikacja *Bourdin 2019*) oraz badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (publikacja *FitzGerald 2019*). Wyniki oceny skuteczności klinicznej w badaniu *BORA*, oraz wyniki zintegrowanych analiz przedstawiono w rozdziałach poniżej.

Ogółem, w badaniach oceniających skuteczność benralizumabu w dłuższym okresie obserwacji oceniano te same punkty końcowe co w badaniach podstawowych *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*. Podobnie jak w analizie skuteczności klinicznej, przedstawiono i opisano szczegółowo wyniki dla pacjentów otrzymujących obecnie zalecane dawkowanie leku (grupa BEN Q8W + SoC), natomiast wyniki dla grupy otrzymującej benralizumab co 4 tygodnie (BEN Q4W + SoC) podsumowano w postaci tabelarycznej w załączniku do niniejszego raportu.

8.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje opisujące długookresowe wyniki badań:

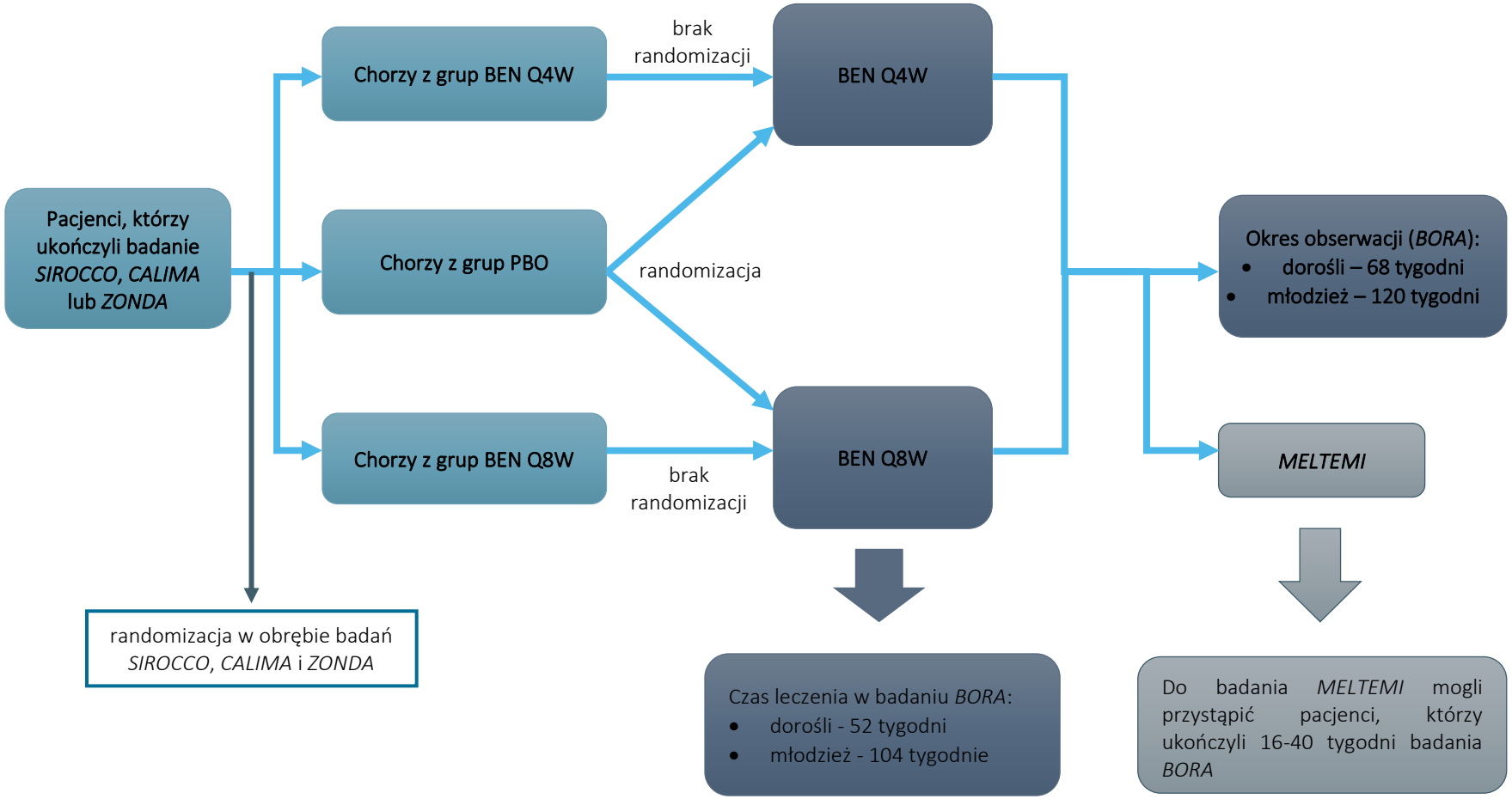
- 1 publikację opisującą badanie z podwójnym zaślepieniem będące fazą rozszerzoną 3 włączonych badań z randomizacją (*CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* [w publikacji opisano wyniki dla populacji pochodzącej z fazy rozszerzonej jedynie 2 pierwszych spośród wymienionych badań]): *BORA* (opisane w publikacji głównej *Busse 2018*; w raporcie skorzystano również z protokołu badania oraz planu analizy statystycznej dołączonych do wpisu badania w serwisie *ClinicalTrials.gov*);
- 2 publikacje przedstawiające następujące zintegrowane analizy: dwuletnią na podstawie badań *SIROCCO*, *CALIMA* i *BORA* (publikacja *FitzGerald 2019*) oraz półtoraroczną na podstawie badań *ZONDA* i *BORA* (publikacja *Bourdin 2019*);

Badanie *BORA* stanowiło podwójnie zaślepioną fazę przedłużoną prób *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA*, w której zachowano pierwotny losowy przydział pacjentów do grup interwencji (w których otrzymywano

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

benralizumab co 4 lub co 8 tygodni), natomiast chorych, którzy wcześniej utrzymywali placebo, przydzielano losowo do grup otrzymujących benralizumab co 4 lub co 8 tygodni. Wyjątek stanowili pacjenci w wieku < 18 lat (w momencie kwalifikacji do poprzedzających badań) z Unii Europejskiej przyjmujący wcześniej placebo, którzy byli przydzielani jedynie do grupy otrzymującej benralizumab co 8 tygodni. Dorośli pacjenci, którzy dołączyli do badania *BORA* po rekrutacji 1200 chorych i ukończyli 16-40 tygodni badania mogli zakończyć wcześniej udział w badaniu i dołączyć do próby *MELTEMI*, gdzie otrzymywali benralizumab dawkowany tak, jak w badaniu *BORA*. Pacjenci ci nie byli uwzględnieni w analizie badania *BORA* ze względu na krótszy okres obserwacji. Przepływ pacjentów między opisywanymi próbami zilustrowano na wykresie poniżej.

Wykres 7 Przepływ pacjentów między badaniami *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA*, *BORA* i *MELTEMI* (*Busse 2018*).



BEN Q4W – grupy pacjentów leczone benralizumabem dawkowanym co 4 tygodnie, BEN Q8W – grupy pacjentów leczone benralizumabem dawkowanym co 8 tygodni, PBO - grupy pacjentów przyjmujące placebo.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Szczegóły odnośnie metodyki opisywanego badania *BORA* podsumowano w tabeli poniżej. Było to badanie z randomizacją, jednak przedmiotem zainteresowania niniejszego raportu jest tylko jedna z grup: BEN Q8W + SoC. Wobec tego w dalszej części rozdziału została oceniona jako badanie jednoramienne w skali NICE. Metodyka pozostałych badań, będących przedmiotem zintegrowanych analiz w publikacjach *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2018* (*CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA*), została przedstawiona w rozdziale 7.1.

Tabela 118 Charakterystyka metodyki badania *BORA* włączonych do oceny długookresowej efektywności i bezpieczeństwa benralizumabu.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ skala NICE	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
BORA, NCT02258542	nie określono	IV A/ 8/8)	maks. 68 (pacjenci pełnoletni) lub 120 (chorzy w wieku 12-17 lat) tygodni	nie	BEN Q4W + SoC: 783 BEN Q8W + SoC: 793	analiza skuteczności analiza bezpieczeństwa[$]	447 ośrodków w 24 państwach, w tym w Polsce	*AstraZeneca* i *Kyowa Hakko Kirin*

[$] analiza skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzone były w populacji pacjentów z badań *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego preparatu i którzy nie przystąpili do próby *MELTEMI*.

Celem badania *BORA* była dalsza ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania benralizumabu. Jako główny punkt końcowy przyjęto bezpieczeństwo i tolerancję leczenia benralizumabem przez okres 56 tygodni (pacjenci dorośli) lub 108 tygodni (chorzy w wieku 12-17 lat). Przyjęte dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności pochodziły z poprzedzających badań *SIROCCO* i *CALIMA*, były to: roczna częstość zaostrzeń astmy, funkcja płuc oceniana przy pomocy wskaźnika FEV_1 przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, wyniki oceny według kwestionariuszy AQLQ[S]+12 i ACQ-6, zużycie leków dodatkowych kontrolujących astmę, liczbę eozynofili we krwi oraz poziom przeciwciał przeciwko benralizumabowi we krwi.

W publikacji *Busse 2018* uwzględniono dane dla czasu leczenia 56 tygodni, w tym dla pacjentów w wieku < 18 lat, którzy po odcięciu danych kontynuowali leczenie w ramach badania. Dla niektórych punktów końcowych ocenianych u dorosłych uwzględniony był 68-tygodniowy okres obserwacji. Dodatkowo w publikacji tej nie uwzględniono chorych uczestniczących wcześniej w próbie *ZONDA*. Decyzja ta była uargumentowana krótszym czasem trwania badania *ZONDA* w porównaniu do prób *CALIMA* i *SIROCCO*, zdecydowanie mniejszą liczbą zrekrutowanych pacjentów, z których około połowa nie ukończyła badania *BORA* i dołączyła do próby *MELTEMI*, a także innymi założeniami badania, które oceniało głównie możliwość zmniejszenia dawek doustnych glikokortykosteroidów przyjmowanych przez pacjentów przy

leczeniu benralizumabem. Ostatecznie w analizie w publikacji *Busse 2018* uwzględniono 783 pacjentów w grupie BEN Q4W + SoC i 793 w grupie BEN Q8W + SoC, z czego odpowiednio 265 i 281 chorych w poprzedzających badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* przyjmowało placebo, a w badaniu *BORA* zostali losowo przydzieleni do analizowanych grup. Chorzy byli leczeni w 447 ośrodkach zlokalizowanych w 24 państwach, w tym w Polsce. Badanie było sponsorowane przez *AstraZeneca* i *Kyowa Hakko Kirin*.

W próbie *BORA* nie założono formalnej hipotezy statystycznej do sprawdzenia ze względu na brak uwzględnienia komparatora w postaci placebo. Z tego względu obliczenie wymaganej wielkości próby do osiągnięcia wystarczającej mocy statystycznej nie było wymagane. Ustalono jednak przewidywaną liczbę pacjentów w celu oceny klinicznej: przy założeniu wskaźnika *rollover* > 90% oczekiwano rekrutacji ok. 1800-2000 (maksymalnie 2200) chorych. Oszacowano również, że minimalnie 1200 pacjentów będzie wymagane do oceny bezpieczeństwa i tolerancji leczenia benralizumabem.

Badanie cechowało się właściwą metodyką, oceniane jako jednoramienne w skali NICE uzyskało 8/8 punktów.

W publikacji *FitzGerald 2019* opisano zintegrowaną analizę 2 lat leczenia wśród pacjentów przyjmujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz leki z grupy długo działających β2-agonistów, uczestniczących w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy przystąpili potem do próby *BORA*. Podobne założenia miała zintegrowana analiza opisana w publikacji *Bourdin 2019*, gdzie włączono pacjentów przyjmujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz leki z grupy długo działających β2-agonistów przydzielonych do grup BEN Q4W + SoC i BEN Q8W + SoC w badaniu *ZONDA*, którzy później przystąpili do próby *BORA*. W zintegrowanych analizach nie uwzględniono chorych z grup PBO + SoC w badaniach *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA*, gdyż przez późniejszą randomizację w badaniu *BORA* do grup BEN Q4W + SoC i BEN Q8W + SoC nie otrzymywali tej samej interwencji przez cały okres obserwacji. W grupach BEN Q8W + SoC w zintegrowanych analizach *FitzGerald 2019* i *Bourdin 2019* średni czas leczenia benralizumabem wynosił odpowiednio 24,6 (SD: 2,4) miesiąca i 586,55 (SD: 35,266) dni.

W publikacji *FitzGerald 2019* w analizie skuteczności stosowania benralizumabu uwzględniono następujące punkty końcowe: roczną częstość zaostrzeń astmy, zmiana wskaźnika FEV_1 od wartości wyjściowej, wyniki w kwestionariuszach ACQ-6 i AQLQ oraz liczbę eozynofili we krwi. Analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie *CALIMA*/*SIROCCO*, otrzymali co najmniej jedną dawkę benralizumabu w próbie *BORA* oraz nie przystąpili do badania *MELTEMI*. Długość leczenia w analizie skuteczności wynosiła średnio 24,3 (SD: 2,7) miesięcy w grupie BEN Q4W + SoC i 24,6 (SD: 2,4)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

miesiąca w grupie BEN Q8W + SoC. Zintegrowana dwuletnia analiza bezpieczeństwa była przeprowadzona zarówno w tej samej populacji, w której oceniano skuteczność benralizumabu, jak i w pełnej populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę benralizumabu w badaniu *CALIMA*/*SIROCCO*, niezależnie od późniejszego uczestnictwa w badaniu *BORA*.

W analizie *Bourdin 2019* głównym ocenianym punktem końcowym było otrzymanie zredukowanej podczas badania *ZONDA* dawki stosowanych doustnych glikokortykosteroidów przez dodatkowy rok leczenia benralizumabem. Dodatkowo oceniano również roczną częstość zaostrzeń astmy, czynność płuc (przy pomocy wskaźnika FEV_1 mierzonego przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) i wynik w kwestionariuszu ACQ6. Oprócz tego ocenie podlegało bezpieczeństwo i tolerancja stosowania benralizumabu. Analizę dawek stosowanych doustnie glikokortykosteroidów prowadzono w populacji pacjenta, którzy ukończyli badanie *ZONDA* (i otrzymywali w nim benralizumabu) oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę benralizumabu w próbie *BORA*, niezależnie od późniejszego uczestnictwa w badaniu *MELTEMI*. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich pacjentów z badania *ZONDA*, niezależnie od udziału w badaniach *BORA* i *MELTEMI* oraz oddzielnie populację pacjentów, którzy otrzymywali benralizumabu w badaniu *ZONDA*, ukończyli je, a potem otrzymali co najmniej jedną dawkę benralizumabu w badaniu *BORA* oraz nie przystąpili do badania *MELTEMI*.

Ze względu na brak komparatora w postaci placebo wyniki zintegrowanych analiz *FitzGerald 2019* i *Bourdin 2019* zostały podsumowane przy pomocy parametrów statystyki opisowej, podsumowań jakościowych i 95-procentowych przedziałów ufności.

8.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do próby *BORA* włączano pacjentów, którzy wcześniej ukończyli badanie *CALIMA*, *SIROCCO* lub *ZONDA*. Jako kryteria wykluczenia uwzględniono choroby towarzyszące lub stan chorego, które mogły wpłynąć na przebieg lub wynik badania. Nie włączano również pacjentów z robaczycą lub nowotworem złośliwym poza wyleczonymi określonymi rakami *in situ*. Chorzy nie mogli stosować żywych atenuowanych szczepionek, immunoglobulin i preparatów krwiopochodnych, a także nie mogli mieć zaplanowanych dużych zabiegów operacyjnych w czasie trwania próby. Kryteria selekcji pacjentów do badania *BORA* zebrano w tabeli poniżej.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 119. Kryteria selekcji pacjentów do badania *BORA* (*Busse 2018*)

Kategoria	Kryteria
Kryteria włączenia	
Kryteria związane z uczestnictwem w poprzedzającym badaniu klinicznym	Pacjenci i pacjentki, którzy ukończyli podwójnie zaślepioną fazę leczenia w poprzedzającym pierwotnym badaniu klinicznym przy pomocy benralizumabu lub odpowiadającego placebo
Pozostałe kryteria	Kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego oraz używanie skutecznej antykoncepcji od momentu rekrutacji do 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku Aktywni seksualnie mężczyźni: używanie antykoncepcji (prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym) od momentu przyjęcia pierwszej dawki badanego leku do 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku
Kryteria wykluczenia	
Kryteria związane z chorobami towarzyszącymi i stanem pacjenta	Jakakolwiek choroba (w tym sercowo-naczyniowa, żołądkowo-jelitowa, wątroby, nerek, neurologiczna, układu mięśniowo-szkieletowego, zakaźna, układu wewnątrzwydzielniczego, metaboliczna, hematologiczna, psychiatryczna lub poważne upośledzenie fizyczne) niestabilna w ocenie badacza i mogąca: ▪ wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta podczas badania; ▪ wpłynąć na wyniki badań lub ich interpretację; ▪ zaburzyć zdolność pacjenta do ukończenia badania Zarażenia pasożytnicze (robaczyce) zdiagnozowane w trakcie poprzedzającego pierwotnego badania klinicznego, które nie były leczone, nie zostały wyleczone całkowicie lub nie zareagowały na standardowe leczenie Jakiekolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości stwierdzone w badaniu fizykalnym, parametrach życiowych, badaniach hematologicznych, chemicznych lub moczu podczas skryningu/etapu *run-in*, które w opinii badacza mogły stwarzać niebezpieczeństwo dla pacjenta w związku z jego uczestnictwem w badaniu lub mogły wpłynąć na wyniki badaniu lub na zdolność pacjenta do ukończenia badania Obecny nowotwór złośliwy lub taki, który rozwinął się podczas poprzedzającego pierwotnego badania klinicznego (dozwolone było włączenie pacjentów z wyleczonym rakiem podstawnokomórkowym lub miejscowym rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem szyjki macicy *in situ*)
Kryteria związane z dodatkowym leczeniem	Zastosowanie szczepionki żywej atenuowanej w ciągu 30 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w ramach badania, podczas badania oraz 16 tygodni (5 okresów półtrwania) po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku Stosowanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 30 dni przed pierwszą wizytą w ramach badania Duży (*major*) zabieg chirurgiczny zaplanowany w czasie trwania badania
Pozostałe kryteria	Uprzednie uczestnictwo w obecnym badaniu Jednoczesna rekrutacja do innego badania klinicznego Personel *AstraZeneca* zaangażowany w planowaniu i/lub przeprowadzaniu badania Pracownicy ośrodków, w których odbywa się badaniu lub jakiekolwiek inne osoby zaangażowane w przeprowadzaniu badania oraz ich najbliższe rodziny Pacjenci, którzy w ocenie Sponsora istotnie naruszyli protokół poprzedzającego pierwotnego badania klinicznego

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Przepływ pacjentów w badaniu *BORA* opisano w tabeli poniżej. Dane przedstawiono w podziale na podgrupy wyróżnione ze względu na leczenie otrzymywane w poprzedzającym badaniu klinicznym oraz w próbie *BORA*.

Tabela 120. Przepływ pacjentów w badaniu *BORA* (*Busse 2018*).

Etap badania	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC#, n (%*)	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC#, n (%*)	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC#, n (%*)	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC#, n (%*)
Pacjenci zrekrutowani spośród populacji badań *SIROCCO* i *CALIMA* (N = 1926)	633	320	639	334
Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do badania	-	-	1 (0,2%)	1 (0,3%)
Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku	633	320	638	333
Włączeni do badania *MELTEMI*	115 (18,2%)	55 (17,2%)	126 (19,7%)	52 (15,6%)
Zakończyli leczenie przedwcześnie	64 (10,1%)	31 (9,7%)	37 (5,8%)	34 (10,2%)
decyzja pacjenta	26 (40,6%)	110 (32,3%)	16 (43,2%)	13 (38,2%)
kryteria przerwania leczenia właściwe dla badania	12 (18,8%)	5 (16,1%)	5 (13,5%)	5 (14,7%)
zdarzenia niepożądane	9 (14,1%)	6 (19,4%)	7 (18,9%)	6 (17,6%)
utraceni z obserwacji	3 (4,7%)	0 (0,0%)	1 (2,7%)	5 (14,7%)
istotne naruszenie protokołu badania	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,7%)	0 (0,0%)
zgon	1 (1,6%)	4 (12,9%)	2 (5,4%)	1 (2,9%)
inne powody	13 (20,3%)	6 (19,4%)	5 (13,5%)	4 (11,8%)
Ukończyli zaplanowane leczenie^	454 (71,7%)	234 (73,1%)	475 (74,5%)	247 (74,2%)
Nie ukończyli badania	5 (0,8%)	4 (1,3%)	7 (1,1%)	3 (0,9%)
decyzja pacjenta	3 (60,0%)	3 (75,0%)	3 (42,9%)	2 (66,7%)
utraceni z obserwacji	-	1 (25,0%)	2 (28,6%)	1 (33,3%)
istotne naruszenie protokołu badania	-	-	1 (14,3%)	-
zgon	-	-	1 (14,3%)	-
inne powody	2 (40,0%)	-	-	-
Ukończyli badanie	449 (70,9%)[&]	230 (71,9%)	468 (73,4%)[&]	244 (73,3%)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Etap badania	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC#, n (%*)	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC#, n (%*)	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC#, n (%*)	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC#, n (%*)
Uwzględnieni w analizie$	518 (81,8%)	265 (82,8%)	512 (80,3%)	281 (84,4%)

podgrupy wydzielono na podstawie interwencji otrzymywanej odpowiednio w poprzedzającym badaniu klinicznym oraz w próbie *BORA*;
^ włączono tu również pacjentów w wieku < 18 lat, którzy w momencie odcięcia danych kontynuowali zaplanowane leczenie;
& w publikacji *FitzGerald 2019* podano dodatkowo liczbę pacjentów, którzy ukończyli badanie, w tym tych, którzy uczestniczyli we wszystkich wizytach mimo przedwczesnego zakończenia leczenia. Było to 483 chorych w grupie Ben Q4W/BEN Q4W + SoC i 458 pacjentów w grupie BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC;
$ w analizie zostali uwzględnieni pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i nie przystąpili do badania *MELTEMI*.

Do grup BEN Q4W + SoC i BEN Q8W + SoC włączono odpowiednio 633 i 639 chorych otrzymujących w poprzedzających badaniach klinicznych analogiczną interwencję, a przydzielono losowo odpowiednio 320 i 334 pacjentów przyjmujących wcześniej placebo. Spośród nich prawie wszyscy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia. Do badania *MELTEMI* przystąpiło od 15,6% do 19,7% pacjentów w poszczególnych wyróżnionych podgrupach i chorzy ci nie byli uwzględnieni w analizie badania *BORA*.

Około 10% pacjentów w podgrupach BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC, PBO + SoC/ BEN Q4W + SoC i PBO + SoC/ BEN Q8W + SoC oraz 5,8% chorych z grupy BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC zakończyło leczenie przedwcześnie. Najczęstszymi powodami były decyzja pacjenta (od 32,3% do 40,6% pacjentów poszczególnych podgrup), spełnienie kryteriów przerwania leczenia (od 13,5% do 18,8%) i zdarzenia niepożądane (od 14,1% do 19,4%). Ostatecznie leczenie ukończyło (lub kontynuowało je w momencie odcięcia danych w przypadku pacjentów w wieku < 18 lat) ponad 70% pacjentów z wyróżnionych podgrup. W analizie zostało uwzględnionych trochę ponad 80% pacjentów przydzielonych do poszczególnych podgrup.

W publikacji *FitzGerald 2019* przedstawiono przepływ pacjenta zawierający dane dla połączonych populacji pacjentów z badań *CALIMA* i *SIROCCO* dla grup BEN Q4W + SoC i BEN Q8W + SoC oraz elementy przepływu pacjentów w badaniu *BORA*. Nie został on przedstawiony oddzielnie w niniejszym raporcie ze względu na brak nowych danych w stosunku do wcześniej opisanych przepływów pacjentów.

W publikacji *Bourdin 2019* przedstawiono przepływ pacjentów dla półtorarocznej zintegrowanej analizy. Część przepływu dotycząca populacji pacjentów z badania *ZONDA* dla grup BEN Q4W + SoC i BEN Q8W + SoC została opisana w odpowiednim rozdziale dotyczącym włączonych badań z randomizacją. Dalszy przepływ tych pacjentów w badaniu *BORA* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 121. Przepływ pacjentów uwzględnionych w analizie *Bourdin 2019* w trakcie badania *BORA* (*Bourdin 2019*).

Etap badania	BEN Q4W + SoC, n (%*)	BEN Q8W + SoC, n (%*)
Pacjenci włączeni do badania *BORA*	67	64
Pacjenci kończący leczenie przedwcześnie	4 (6,0%)	3 (4,7%)
decyzja pacjenta	3 (4,5%)	1 (1,6%)
zdarzenia niepożądane	1 (1,5%)	2 (3,1%)
Pacjenci, którzy ukończyli zaplanowane leczenie	63 (94,0%)	61 (95,3%)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	27 (40,3%)	28 (43,8%)
Pacjenci, którzy przystąpili do badania *MELTEMI*	36 (53,7%)	33 (51,6%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Do badania *BORA* do grupy BEN Q4W + SoC przystąpiło 67 pacjentów, a do grupy BEN Q8W + SoC 73 chorych (z analogicznych grup z badania *ZONDA* o liczebności pierwotnej odpowiednio 72 i 73 pacjentów). W odpowiednich grupach jedynie pojedynczy pacjenci zakończyli leczenie przedwcześnie, a powodami zakończenia leczenia były decyzja pacjenta oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Ostatecznie leczenie ukończyło ok. 95% pacjentów obu grupach. Badanie ukończyło odpowiednio 27 (40,3%) i 28 (43,8%) chorych w grupach BEN Q4W + SoC i BEN Q8W + SoC, a trochę ponad połowa pacjentów przystąpiła do badania *MELTEMI*.

8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Dane dotyczące charakterystyki populacji badania *BORA* zebrano w tabeli poniżej. W niniejszym rozdziale opisano jedynie populację grupy BEN Q8W + SoC (ogółem i w podziale względem leczenia otrzymywanego we wcześniejszym badaniu klinicznym), a dane dotyczące grupy BEN Q4W + SoC, która nie jest przedmiotem zainteresowania raportu ze względu na dawkowanie benralizumabu niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego, umieszczono w załączniku w rozdziale 17.1.1.

Tabela 122. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu *BORA* (*Busse 2018*).

Kategoria	BEN Q8W + SoC		Sumarycznie, N = 793
	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC#, N = 512	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC#, N = 281	
Wiek, średnia (SD) [lata]	49,3 (14,8)	48,2 (16,8)	48,9 (15,5)
Grupa wiekowa, n (%)			
12-17 lat	25 (5%)	26 (9%)	51 (6%)

Kategoria	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC#, N = 512	BEN Q8W + SoC PBO + SoC/BEN Q8W + SoC#, N = 281	Sumarycznie, N = 793
18-75 lat	486 (95%)	253 (90%)	739 (93%)
> 75 lat	1 (<1%)	2 (1%)	3 (<1%)
Płeć męska, n (%)	205 (40%)	118 (42%)	323 (41%)
Rasa, n (%)			
biała	388 (76%)	224 (80%)	612 (77%)
czarna lub Afroamerykanie	12 (2%)	7 (2%)	19 (2%)
azjatycka	92 (18%)	44 (16%)	136 (17%)
inna^	20 (4%)	6 (2%)	26 (3%)
Grupa etniczna, n (%)			
hiszpańska lub latynoska	102 (20%)	46 (16%)	148 (19%)
inna	410 (80%)	235 (84%)	645 (81%)
BMI, średnia (SD)	28,4 (6,2)	28,9 (7,1)	28,6 (6,5)
liczba pacjentów bez oceny parametru	0	1	1
EOS, mediana (zakres) [liczba/µl]	33 (0–1690)	399 (0–2430)	162 (0–2430)
liczba pacjentów bez oceny parametru	4	5	9
EOS w pomiarze wyjściowym w poprzedzającym badaniu pierwotnym			
< 300/µl, n (%)	173 (34%)	93 (33%)	266 (34%)
≥ 300/µl, n (%)	339 (66%)	188 (67%)	527 (66%)
FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [l]	2,02 (0,75)	2,00 (0,82)	2,01 (0,78)
FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, % wartość należnej (SD)	66,9% (19,0)	66,2% (20,0)	66,7% (19,3)
FEV_1/FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD)	63,0 (13,3)	64,0 (13,2)	63,0 (13,3)
Wynik w kwestionariuszu ACQ-6, średnia (SD)	1,4 (1,1)	1,6 (1,2)	1,5 (1,1)
liczba pacjentów bez oceny parametru	3	1	4
Czas od diagnozy astmy, mediana (zakres) [lata]	16,3 (2,1–59,3)	14,4 (2,1–71,0)	15,7 (2,1–71,0)

Kategoria	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC#, N = 512	BEN Q8W + SoC PBO + SoC/BEN Q8W + SoC#, N = 281	Sumarycznie, N = 793
Liczba zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	0,8 (1,2)	1,2 (1,8)	1,0 (1,4)
liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie, n (%)	227 (44%)	150 (53%)	377 (48%)
w tym zaostrzenia wymagające wizyty na Szpitalnym oddziale ratunkowym, średnia (SD)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)
liczba pacjentów bez oceny parametru	1	0	1
liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające wizyty na Szpitalnym oddziale ratunkowym, n (%)	21 (4%)	23 (8%)	44 (6%)
liczba pacjentów bez oceny parametru	1	0	1
w tym zaostrzenia wymagające hospitalizacji, średnia (SD)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)
liczba pacjentów bez oceny parametru	1	0	1
liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające hospitalizacji, n (%)	25 (5%)	13 (5%)	38 (5%)
liczba pacjentów bez oceny parametru	1	0	1
Diagnoza alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, n (%)	296 (58%)	160 (57%)	456 (58%)
Obecność polipów nosa, n (%)	82 (16%)	39 (14%)	121 (15%)
Wynik w kwestionariuszu AQLQ(S)+12, średnia (SD)	5,48 (1,14)	5,27 (1,21)	5,40 (1,17)

EOS – liczba eozynofili we krwi obwodowej, FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, FVC - natężona pojemność życiowa;
podgrupy wydzielono na podstawie interwencji otrzymywanej odpowiednio w poprzedzającym badaniu klinicznym oraz w próbie *BORA*;
^ natywne ludy Hawajów lub inni rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku, Indianie Amerykańscy lub natywne ludy Alaski oraz inne.

Wyjściowa charakterystyka grupy BEN Q8W + SoC była zbliżona dla pacjentów przyjmujących w poprzedzającym badaniu klinicznym benralizumab oraz dla tych przyjmujących wcześniej preparat placebo w odniesieniu do prawie wszystkich opisanych parametrów. Wyjątkiem była mediana liczby eozynofili we

krwi, która w podgrupie BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC wynosiła 33/µl (zakres: 0-1690), a w podgrupie PBO + SoC/BEN Q8W + SoC 399/µl (zakres: 0-2430).

Włączeni pacjenci mieli średnio ok. 49 lat, a zdecydowana większość (≥ 90% wyróżnionych podgrup) była w grupie wiekowej 18-75 lat. Ok. 40% chorych w grupie BEN Q8W + SoC stanowili mężczyźni, a zdecydowana większość chorych (sumarycznie 77%) była rasy białej. Średni FEV_1 w wyróżnionych podgrupach wynosił ok 2 l, co stanowiło ok. 19% wartości należnej, a wskaźnik FEV_1/FVC wynosił ok. 63%.

Pacjenci w grupie BEN Q8W + SoC mieli astmę zdiagnozowaną ok. 15 lat (mediana) przed włączeniem do badania. Wynik oceny kontroli astmy w kwestionariuszu ACQ-6 wynosił średnio 1,5, a pacjenci poszczególnych podgrup w ciągu poprzednich 12 miesięcy przebyli średnio 1 zaostrzenie astmy (około połowa pacjentów miała co najmniej 1 zaostrzenie). Ponad połowa chorych miała współistniejące alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, a u ok. 15% stwierdzono obecność polipów nosa.

W publikacji *FitzGerald 2019* podano dodatkowo dane dotyczące charakterystyki populacji pacjentów włączonych do 2-letniej zintegrowanej analizy (populacja, w której analizowano skuteczność), których liczba eozynofili we krwi w badaniu *CALIMA*/*SIROCCO* wynosiła ≥ 300/µl. Dane dla podgrupy BEN Q8W + SoC zebrano w tabeli poniżej (dane dla podgrupy BEN Q4W + SoC umieszczono w załączniku).

Tabela 123. Wyjściowa charakterystyka pacjentów[&] uczestniczących w badaniu *CALIMA* lub *SIROCCO* z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl uwzględnionych w zintegrowanej analizie *FitzGerald 2019* (*FitzGerald 2019*).

Kategoria	BEN Q8W + SoC, N = 318
Wiek, średnia (SD) [lata]	48,0 (14,5)
Grupa wiekowa, n (%)	
12-17 lat	17 (5%)
18-75 lat	301 (95%)
Płeć męska, n (%)	129 (41%)
Rasa, n (%)	
biała	237 (75%)
czarna lub Afroamerykanie	7 (2%)
azjatycka	53 (17%)
inna[#]	21 (7%)
Grupa etniczna, n (%)	
hiszpańska lub latynoska	64 (20%)
inna	254 (80%)

Kategoria	BEN Q8W + SoC, N = 318
BMI, średnia (SD)	27,8 (6,0)
EOS, mediana (zakres) [liczba/µl]	460 (10–3110)
FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [l]	1,7 (0,62)
FEV_1, średni % wartości należnej (SD)	57,4% (14,5)
Odwracalność obturacji oskrzeli, mediana (zakres) [%]	24,1% (22,2[$])
FEV_1/FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD)	60,4 (12,5)
Wynik w kwestionariuszu ACQ-6, średnia (SD)	2,7 (0,9)
Czas od diagnozy astmy, mediana (zakres) [lata]	15,4 (1,1–58,3)
Liczba zaostrzeń astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	2,7 (1,4)
liczba pacjentów, u których wystąpiły 2 zaostrzenia, n (%)	200 (63%)
liczba pacjentów, u których wystąpiły ≥ 3 zaostrzenia, n (%)	118 (37%)
liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające hospitalizacji lub wizyty na SOR, n (%)	98 (31%)
Wynik w kwestionariuszu AQLQ, średnia (SD)	3,9 (1,0)

EOS – liczba eozynofili we krwi obwodowej, FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, FVC - natężona pojemność życiowa;
[&] opisana charakterystyka dotyczy stanu wyjściowego w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO*;
[#] natywne ludy Hawajów lub inni rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku, Indianie Amerykańscy lub natywne ludy Alaski oraz inne;
[$] wartość w nawiasie w publikacji *FitzGerald 2019* została opisana jako zakres.

Średnia wieku w opisywanej grupie BEN Q8W + SoC wśród pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300/µl wynosiła 48,0 (SD: 14,5), przy czym 95% pacjentów było pełnoletnich. 129 (41%) chorych było płci męskiej, a zdecydowana większość populacji (75%) była rasy białej. Mediana liczby eozynofili we krwi wynosiła 460 (zakres: 10-3310). Wskaźnik FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wynosił średnio 1,7 (SD: 0,62) litra, co stanowiło średnio 57,4% (SD: 14,5) wartości należnej dla tego wskaźnika. Mediana odwracalności obturacji oskrzeli wynosiła 24,1%, a wskaźnik FEV_1/FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wynosił średnio 60,4% (SD: 12,5). Mediana czasu od diagnozy astmy wynosiła 15,4 (zakres: 1,1-58,3) lat. Pacjenci w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przebyli średnio 2,7 (SD: 1,4) zaostrzeń, przy czym u prawie dwóch trzecich pacjentów w ciągu roku poprzedzającego badanie wystąpiły 2 zaostrzenia, a u ponad jednej trzeciej pacjentów co najmniej 3 zaostrzenia choroby. 98 (31%) pacjentów z powodu zaostrzenia astmy w ciągu roku przed badaniem musiało udać się na SOR lub poddać

hospitalizacji. Średni wynik w kwestionariuszu ACQ-6 wyniósł 2,7 (SD/: 0,9), a w kwestionariuszu AQLQ 3,9 (SD: 1,0).

Populacja badania *ZONDA*, będąca przedmiotem zintegrowanej analizy *Bourdin 2019*, została opisana w odpowiednim rozdziale dotyczącym włączonych badań z randomizacją.

8.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Procedury stosowane w badaniu *BORA* były w dużej części zbieżne z tymi stosowanymi w poprzedzających badaniach klinicznych. Zasadniczą różnicę stanowił brak grupy otrzymującej preparat placebo. Pacjenci byli przydzielani do jednej z dwóch grup, w których otrzymywali benralizumab. W grupie BEN Q4W + SoC chorzy otrzymywali 30 mg leku podskórnie co 4 tygodnie, a w grupie BEN Q8W + SoC tę samą dawkę podskórnie co 8 tygodni, przy czym pacjenci otrzymujący w poprzedzającym badaniu placebo pierwsze 3 dawki otrzymywali co 4 tygodnie, a następne co 8 tygodni. Dodatkowo pacjenci przyjmowali leki przeciwastmatyczne, które stosowali w poprzedzającym badaniu klinicznym. W ramach leczenia ratunkowego w przypadku pogorszenia objawów astmy dozwolone było stosowanie salbutamolu/albuterolu/lewosalbutamolu oraz krótko działających β_2-agonistów w nebulizacji (jeśli były stosowane przed badaniem *BORA*).

Szczegóły odnośnie procedur stosowanych w próbie *BORA* zebrano w tabeli poniżej. Procedury stosowane w pozostałych badaniach będących elementem analiz zintegrowanych *FitzGerald 2019* i *Bourdin 2019* (*CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA*) zostały opisany w rozdziale dotyczącym badań z randomizacją.

Tabela 124 Charakterystyka procedur stosowanych w badaniu *BORA* (*Busse 2018*)

BEN Q4W + SoC	BEN Q8W + SoC
Badana terapia	
Benralizumab w dawce 30 mg (1 ml roztworu o stężeniu 30 mg/ml) podawany podskórnie co 4 tygodnie^	**Benralizumab** w dawce 30 mg (1 ml roztworu o stężeniu 30 mg/ml) podawany podskórnie co 4 tygodnie na zmianę z preparatem placebo podawanym podskórnie W przypadku pacjentów przyjmujących placebo w ramach poprzedzającego badania klinicznego pierwsze 3 dawki benralizumabu podawane były co 4 tygodnie
Dozwolone dodatkowe leczenie	
Podczas badania pacjenci powinni pozostawać na stabilnych dawkach leków przeciwastmatycznych otrzymywanych w ramach poprzedzającego badania klinicznego. W przypadku konieczności zmiany dawkowania w opinii badacza, fakt ten powinien zostać odnotowany w stosownej dokumentacji.	

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

BEN Q4W + SoC	BEN Q8W + SoC
Dozwolone było stosowanie salbutamolu/albuterolu/lewosalbutamolu oraz innych krótko działających β_2-agonistów w nebulizacji (jeśli były stosowane przed badaniem) w ramach leczenia ratunkowego w przypadku pogorszenia objawów astmy.	
Obostrzenia dotyczące dodatkowej terapii	
Niedozwolone było: ▪ stosowanie leków immunosupresyjnych (poza stabilnymi dawkami doustnych glikokortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym astmy, bolusami ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów w leczeniu zaostrzeń astmy oraz poza środkami działającymi miejscowo, w przypadku których decyzję co do stosowania pozostawiono badaczowi) lub szczepionek żywych/atenuowanych; ▪ stosowanie immunoterapii alergenowej (we wstrzyknięciach) w dniu podania badanego leku; ▪ inhibitorów 5-lipooksygenazy; ▪ nieselektywnych leków β-adrenolitycznych stosowanych doustnie lub miejscowo do oka.	
Kryteria zakończenia leczenia w ramach badania	
▪ Decyzja pacjenta ▪ Zdarzenie niepożądane, które jest w opinii badacza przeciwwskazaniem do dalszego podawania badanych leków ▪ Ryzyko dla pacjenta w ocenie badacza lub Sponsora ▪ Istotne naruszenie protokołu badania ▪ Niespełnianie kryteriów włączenia do badania ▪ Ciąża ▪ Utrata z obserwacji ▪ Wystąpienie specyficznych dla badania kryteriów zakończenia leczenia: o reakcja anafilaktyczna na badane leki wymagająca podania adrenaliny; o wystąpienie zarażenia pasożytniczego (robaczycy) wymagającego hospitalizacji; o pominięcie 2 kolejnych dawek lub więcej niż 2 dowolnych dawek badanego leku; o zdarzenie związane z astmą wymagające wentylacji mechanicznej	

^ do grupy BEN Q4W + SoC nie byli przydzielani pacjenci niepełnoletni z Unii Europejskiej. Przydzielano ich do grupy BEN Q8W + SoC, gdzie przyjmowali benralizumab co 8 tygodni i nie podawano im preparatu placebo ze względu na brak zaślepienia wynikający z protokołu badania *BORA*.

Niedozwolone było stosowanie leków immunosupresyjnych innych niż doustne glikokortykosteroidy w leczeniu podtrzymującym astmy, bolusami glikokortykosteroidów w leczeniu zaostrzeń astmy oraz leków działających miejscowo. Pacjenci nie mogli także stosować szczepionek żywych/atenuowanych, inhibitorów 5-lipooksygenazy oraz nieselektywnych leków β-adrenolitycznych stosowanych doustnie lub miejscowo do oka. W dniu podania badanego leku niedozwolone były także wstrzyknięcia w ramach immunoterapii alergenowej.

W badaniu *BORA* zostały również określone kryteria wcześniejszego zakończenia terapii, w tym m. in. określone zdarzenia niepożądane, wystąpienie nadmiernego ryzyka dla pacjenta, robaczyca wymagająca hospitalizacji oraz zdarzenie związane z astmą wymagające wentylacji mechanicznej.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

8.4 Ocena długookresowa: faza wydłużona badań podstawowych – próba BORA

Wyniki analizy badania *BORA*, stanowiącego fazę wydłużoną dla badań pierwotnych *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA,* opisano w publikacji *Busse 2018*. Przedstawiono w niej wyniki badania *BORA* dla pacjentów uczestniczących wcześniej w próbach *SIROCCO* oraz *CALIMA* (zaznaczono, że wyniki dla pacjentów uczestniczących wcześniej w próbie *ZONDA* zostaną przedstawione w osobnej publikacji, prezentującej zintegrowane analizy). Wyniki badania przedstawiono dla punktów końcowych ocenianych w podstawowych badaniach i zostały podsumowane w kolejnych rozdziałach poniżej. Przedstawiono dane dla chorych otrzymujących benralizumab w zalecanej dawce, natomiast wyniki dla grupy otrzymującej benralizumab

8.4.1 Skuteczność kliniczna

8.4.1.1 Ocena zaostrzeń astmy

8.4.1.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy

Informacje o rocznej częstości zaostrzeń astmy w badaniu *BORA* podsumowano w tabeli poniżej. Wyniki przedstawiono w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej eozynofilii, dla grupy która otrzymywała w ramach badań podstawowych leczenie benralizumabem i kontynuowała benralizumab w fazie wydłużonej (BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC), oraz grupy która w ramach badań podstawowych otrzymywała placebo, a benralizumab zaczęto stosować dopiero w fazie rozszerzonej (grupa PBO + SoC/BEN Q8W + SoC). Przedstawiono wyniki również łącznie dla obu tych grup. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 125. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
N	173	93	266
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	59 (34%)	31 (33%)	90 (34%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,59 (0,49; 0,71)	0,74 (0,59; 0,94)	0,64 (0,55; 0,74)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,6 (1,1)	0,8 (1,7)	0,7 (1,3)

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
≥ 300 komórek/µl			
N	339	188	527
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	88 (26%)	60 (32%)	148 (28%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,46 (0,39; 0,53)	0,57 (0,47; 0,68)	0,49 (0,44; 0,56)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,5 (1,0)	0,6 (1,2)	0,5 (1,1)

Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, odsetki pacjentów u których odnotowano przynajmniej 1 zaostrzenie astmy były podobne w grupach BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC oraz PBO + SoC/BEN Q8W + SoC, wynosząc odpowiednio 34% (59/173 chorych) oraz 33% (31/93 chorych). Średnia roczna częstość zaostrzeń w grupie kontynuującej benralizumab była nieco niższa niż wśród chorych, którzy rozpoczęli terapię benralizumabem dopiero w ramach próby *BORA*: 0,59 (95% CI: 0,49; 0,71) vs 0,74 (95% CI: 0,59; 0,94), przy czym wartość w grupie rozpoczynającej benralizumab była zbliżona do tej obserwowanej w ramach fazy podstawowej badania. Łącznie w obu grupach, średnia roczna częstość zaostrzeń wyniosła 0,64 (95% CI: 0,55; 0,74). Ogółem, średnia liczba zaostrzeń przypadająca na pacjenta (łącznie dla obu grup leczenia) wyniosła 0,7 (SD: 1,3).

W podgrupie chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl wyniki wskazywały na lepsze działanie benralizumabu: ogółem odsetek pacjentów z przynajmniej 1 zaostrzeniem wyniósł 28% (148/527). Średnia częstość zaostrzeń w populacji chorych leczonych benralizumabem w fazie podstawowej badania oraz w fazie wydłużonej wyniosła 0,46 (95% CI: 0,39; 0,53), natomiast średnia ta wśród pacjentów przechodzących z placebo na benralizumab w badaniu *BORA* wyniosła 0,57 (95% CI: 0,47; 0,68). Ogółem, średnia roczna częstość zaostrzeń wśród pacjentów otrzymujących benralizumab w fazie podstawowej lub w fazie rozszerzonej wyniosła 0,49 (95% CI: 0,44; 0,56). Średnia liczba zaostrzeń przypadająca na jednego pacjenta wyniosła w tej grupie 0,5 (SD: 1,1).

8.4.1.1.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadząca do wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym

Poniżej w tabeli podsumowano wyniki badania *BORA* w zakresie oceny zaostrzeń astmy, w trakcie których konieczna była wizyta na szpitalnych oddziale ratunkowym.

Tabela 126. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzącej do wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
N	173	93	266
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	6 (4%)	3 (3%)	9 (3%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,03 (0,01; 0,07)	0,04 (0,02; 0,11)	0,04 (0,02; 0,07)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,0 (0,2)
≥ 300 komórek/µl			
N	339	188	527
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	13 (4%)	7 (4%)	20 (4%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,04 (0,03; 0,07)	0,06 (0,04; 0,11)	0,05 (0,03; 0,07)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,0 (0,2)	0,1 (0,4)	0,1 (0,3)

Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym były stosunkowo rzadkie i dotyczyły niewielkiego odsetka pacjentów – ogółem 3% (9/266) wśród chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, oraz 4% (20/527) w grupie z wyższą eozynofilią. Roczna częstość zaostrzeń była zbliżona w analizowanych grupach interwencji, a także zbliżona pomiędzy grupami wyróżnionymi względem wyjściowej eozynofilii: ogółem, roczne częstości zaostrzeń wyniosły średnio 0,04 (95% CI: 0,02; 0,07) wśród chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl, oraz 0,05 (95% CI: 0,03; 0,07) wśród chorych z większą eozynofilią.

8.4.1.1.3 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji

Poniżej w tabeli podsumowano wyniki badania *BORA* w zakresie oceny zaostrzeń astmy, w trakcie których konieczna była hospitalizacja.

Tabela 127. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzącej do hospitalizacji, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
N	173	93	266
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	7 (4%)	4 (4%)	11 (4%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,05 (0,03; 0,10)	0,05 (0,02; 0,13)	0,05 (0,03; 0,09)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
≥ 300 komórek/µl			
N	339	188	527
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	11 (3%)	8 (4%)	19 (4%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,03 (0,02; 0,06)	0,05 (0,03; 0,10)	0,04 (0,03; 0,06)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,0 (0,2)	0,1 (0,3)	0,0 (0,2)

Odsetek pacjentów z przynajmniej jednym zaostrzeniem astmy, które wymagało hospitalizacji, był bardzo niski zarówno wśród chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl (4% łącznie w obu rozpatrywanych grupach interwencji), jak i u chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (również 4% łącznie w obu rozpatrywanych grupach interwencji). Roczne częstości zaostrzeń w obu tych grupach (łącznie dla obu grup interwencji) wyniosły odpowiednio 0,05 (95% CI: 0,03; 0,09) oraz 0,04 (95% CI: 0,03; 0,06).

8.4.1.2 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela

W publikacji *Busse 2018* przedstawiono wyniki fazy rozszerzonej *BORA* dla oceny zmian wartości FEV_1 w stosunku do wartości wyjściowej. Wyniki przedstawiono w podziale na wyjściową eozynofilię (określoną w momencie włączenia do podstawowych faz ocenianych badań), a także w podziale na grupy interwencji: chorych otrzymujących benralizumab zarówno w fazie podstawowej, jak i w fazie rozszerzonej, chorych przechodzących ze wcześniejszego leczenia placebo na benralizumab, oraz łącznie obie te grupy. Zmiany ocenianego parametru spirometrycznego przedstawiono po 48 tygodniach fazy wydłużonej, jak i po 56 tygodniach (ta ostatnia analiza obejmowała jedynie dorosłych pacjentów). Za istotnie kliniczną zmianę przyjmuje się ≥ 200 ml (*Kreindler 2020*).

Wyniki uzyskane po 48 tygodniach badania *BORA* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 128. Zmiany w FEV_1 po 48 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa FEV_1, średnia (SD)	1,916 (0,758) N = 173	2,034 (0,905) N = 93	1,957 (0,813) N = 266
Wartość końcowa FEV_1, średnia (SD)	1,936 (0,763) N = 162	2,159 (0,959) N = 80	2,010 (0,837) N = 242

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	0,001 (0,304), (-0,046; 0,048)	0,073 (0,407), (-0,016; 0,162)	0,025 (0,342), (-0,018; 0,068)
≥ 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa FEV_1, średnia (SD)	2,066 (0,746) N = 339	1,988 (0,770) N = 188	2,038 (0,755) N = 527
Wartość końcowa FEV_1, średnia (SD)	2,111 (0,765) N = 310	2,117 (0,808) N = 169	2,113 (0,780) N = 479
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	**0,053 (0,345), (0,015; 0,092)**	**0,125 (0,402), (0,065; 0,186)**	**0,079 (0,367), (0,046; 0,112)**

Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µ obserwowano wzrost wartości FEV_1 zarówno u chorych kontynuujących benralizumab w fazie rozszerzonej: średnia zmiana 0,001 (95% CI: -0,046; 0,048), jak również chorych rozpoczynających leczenie benralizumabem w fazie rozszerzonej, średnia zmiana 0,073 (95% CI: -0,016; 0,162). Poprawa wartości FEV_1 była wyraźniejsza w grupie rozpoczynającej benralizumab, co było spodziewane biorąc pod uwagę fakt, że w drugiej grupie chorzy otrzymywali już leczenie przez okres około roku w ramach badań podstawowych. Ogółem, średnia zmiana FEV_1 w ramach badania *BORA*, w podgrupie chorych z niższa eozynofilią wyniosła 0,025 (95% CI: -0,018; 0,068). W żadnym przypadku jednak przedstawione przedziały ufności nie wskazywały, by obserwowane zmiany były znamienne statystycznie.

Dla porównania, efekt terapeutyczny wśród chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl był wyższy – obserwowane zmiany FEV_1 wyniosły średnio 0,053 (95% CI: 0,015; 0,092) wśród chorych kontynuujących leczenie benralizumabem, oraz 0,125 (95% CI: 0,065; 0,186) wśród osób otrzymujących placebo w ramach badań podstawowych. W obu przypadkach zmiany były istotne statystycznie. Podobnie, zmiana w łącznie obu grupach wyniosła średnio 0,079 (95% CI: 0,046; 0,112) i była znamienna statystycznie.

W żadnym z ocenianych przypadków nie odnotowano klinicznie istotnych zmian (zmiana o przynajmniej 200 ml).

Wyniki analizy po 56 tygodniach badania *BORA* podsumowano z kolei w tabeli poniżej.

Tabela 129. Zmiany w FEV_1 po 56 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa FEV_1, średnia (SD)	1,916 (0,758) N = 173	2,034 (0,905) N = 93	1,957 (0,813) N = 266
Wartość końcowa FEV_1, średnia (SD)	1,812 (0,695) N = 149	1,855 (0,831) N = 69	1,826 (0,739) N = 218
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	-0,015 (0,293), (-0,062; 0,032)	0,030 (0,350), (-0,053; 0,112)	-0,001 (0,312), (-0,042; 0,040)
≥ 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa FEV_1, średnia (SD)	2,066 (0,746) N = 339	1,988 (0,770) N = 188	2,038 (0,755) N = 527
Wartość końcowa FEV_1, średnia (SD)	2,055 (0,777) N = 291	2,005 (0,780) N = 151	2,038 (0,777) N = 442
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	0,019 (0,317), (-0,018; 0,055)	**0,081 (0,419), (0,014; 0,148)**	**0,040 (0,356), (0,007; 0,073)**

Ogółem, wśród chorych z mniejszą eozynofilią obserwowano niewielki spadek wartości FEV_1 wśród pacjentów kontynuujących leczenie benralizumabem, oraz niewielką poprawę wśród chorych rozpoczynających leczenie w ramach badania *BORA*, ale obserwowane zmiany nie były znamienne statystycznie, odpowiednio -0,015 (95% CI: -0,062; 0,032) oraz 0,030 (95% CI: -0,053; 0,112). Ogółem wśród pacjentów otrzymujących benralizumab w ramach badania *BORA* zmiana FEV_1 po 56 tygodniach leczenia u chorych z mniejszą eozynofilią wyniosła -0,001 (95% CI: -0,042; 0,040) i nie była znamienna statystycznie.

Dla porównania, wśród chorych z większą eozynofilią (≥ 300 komórek/µl) w obu grupach leczenia obserwowano zwiększenie średniej wartości FEV_1, ale istotne wyniki odnotowano jedynie wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w fazie wydłużonej: 0,019 (95% CI: -0,018; 0,055) oraz 0,081 (95% CI: 0,014; 0,148). Ogółem (łącznie w obu grupach) średnia zmiana FEV_1 wyniosła 0,040 (95% CI: 0,007; 0,073) i była znamienna statystycznie.

W obu podgrupach, obserwowane zmiany nie świadczyły o klinicznej istotności (zmiana o przynajmniej 200 ml).

8.4.1.3 Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6

Informacje odnośnie zmiany wyniku oceny kontroli objawów astmy według kwestionariusza ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire-6*) w trakcie badania *BORA* przedstawiono w publikacji *Busse 2018*. Wyniki przedstawiono osobno dla populacji pacjentów z wyjściową (wyjściowo w badaniach pierwotnych) eozynofilią < 300 komórek/µl (niższa eozynofilia) oraz ≥ 300 komórek/µl (wyższa eozynofilia), w ocenie po 48 tygodniach oraz po 56 tygodniach. Szczegółowy opis kwestionariusza ACQ-6 zamieszczono w załączniku do niniejszej analizy. Zaznaczyć należy, że niższa wartość wyniku oznacza lepszą kontrolę objawów astmy.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny kontroli objawów astmy według kwestionariusza ACQ-6 po 48 tygodniach leczenia benralizumabem, w populacji obejmującej dorosłych oraz młodzież.

Tabela 130. Zmiany wyniku ACQ-6 po 48 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa ACQ-6, średnia (SD)	1,64 (1,09) N = 173	1,75 (1,31) N = 92	1,68 (1,17) N = 265
Wartość końcowa ACQ-6, średnia (SD)	1,58 (1,11) N = 164	1,56 (1,07) N = 85	1,57 (1,09) N = 249
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	-0,07 (0,79), (-0,19; 0,05)	**-0,29 (0,98), (-0,50;-0,08)**	**-0,14 (0,86), (-0,25;-0,04)**
≥ 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa ACQ-6, średnia (SD)	1,28 (1,05) N = 336	1,55 (1,19) N = 188	1,38 (1,11) N = 524
Wartość końcowa ACQ-6, średnia (SD)	1,25 (1,06) N = 316	1,30 (1,02) N = 173	1,27 (1,05) N = 489
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	0,00 (0,81), (-0,09; 0,09)	**-0,23 (1,07), (-0,39;-0,07)**	-0,08 (0,92), (-0,16; 0,00)

Wśród pacjentów z niższą wyjściową eozynofilią, średnia zmiana od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza ACQ-6 po 48 tygodniach leczenia wyniosła -0,07 (95% CI: -0,19; 0,05) wśród chorych kontynuującym leczenie benralizumabem zapoczątkowane w trakcie fazy podstawowej badań, natomiast wśród chorych rozpoczynających leczenie benralizumabem w fazie wydłużonej zmiana ta była wyraźnie wyższa, wyniosła -0,29 (95% CI: -0,50; -0,08) i wynik ten był znamienny statystycznie. Ogółem, średnia zmiana od wartości wyjściowej wyniku ACQ-6 wśród pacjentów leczonych benralizumabem w ramach

badania *BORA* wskazywała na istotną poprawę kontroli objawów astmy w ciągu 48 tygodni leczenia – zmiana ta wyniosła -0,14 (95% CI: -0,25; -0,04) i była znamienna statystycznie. Obserwowane zmiany nie były istotne klinicznie (zmiana o ≥ 0,5 punktu).

Wśród pacjentów z wyższą eozynofilią nie obserwowano istotnych zmian wyniku oceny objawów astmy w grupie kontynuującej benralizumab w ramach fazy wydłużonej, natomiast istotną poprawę wyniku oceny ACQ-6 odnotowano wśród pacjentów rozpoczynających leczenie benralizumabem dopiero w fazie wydłużonej badania: -0,23 (95% CI: -0,39; -0,07). Wśród wszystkich pacjentów otrzymujących benralizumab w badaniu *BORA* nie odnotowano jednak istotnego statystycznie wyniku, choć liczbowo obserwowano zmniejszenie wyniku oceny ACQ-6: -0,08 (95% CI: -0,16; 0,00). Obserwowane zmiany nie świadczyły o istotności klinicznej (zmiana o przynajmniej 0,5 punktu).

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki oceny zmian ACQ-6 po 56 tygodniach leczenia – ta analiza obejmowała jedynie dorosłych pacjentów.

Tabela 131. Zmiany wyniku ACQ-6 po 56 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa ACQ-6, średnia (SD)	1,64 (1,09) N = 173	1,75 (1,31) N = 92	1,68 (1,17) N = 265
Wartość końcowa ACQ-6, średnia (SD)	1,60 (1,09) N = 150	1,84 (1,15) N = 67	1,68 (1,11) N = 217
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	-0,10 (0,83), (-0,23; 0,04)	-0,09 (1,06), (-0,35; 0,16)	-0,10 (0,90), (-0,22; 0,02)
≥ 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa ACQ-6, średnia (SD)	1,28 (1,05) N = 336	1,55 (1,19) N = 188	1,38 (1,11) N = 524
Wartość końcowa ACQ-6, średnia (SD)	1,20 (1,04) N = 297	1,30 (1,02) N = 153	1,23 (1,03) N = 450
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	-0,06 (0,82), (-0,15; 0,03)	**-0,25 (1,06), (-0,41;-0,08)**	**-0,12 (0,91), (-0,21;-0,04)**

W przypadku chorych z niższą wyjściową eozynofilią obserwowano zmniejszenie wyniku ACQ-6 po 56 tygodniach leczenia, ale przedstawione przedziały ufności wskazywały, że obserwowane zmiany nie były znamienne statystycznie (nie były również istotne kliniczne): -0,10 (95% CI: -0,23; 0,04) w grupie kontynuującej benralizumab, -0,09 (95% CI: -0,35; 0,16) w grupie rozpoczynającej leczenie benralizumabem

dopiero w fazie wydłużonej, oraz -0,10 (95% CI: -0,22; 0,02) łącznie dla chorych otrzymujących benralizumab w badaniu *BORA*.

Wśród osób z wyjściowo wyższą eozynofilią nie obserwowano istotnych zmian wyniku oceny ACQ-6 w grupie kontynuującej leczenie benralizumabem w ramach fazy wydłużonej: -0,06 (95% CI: -0,15; 0,03), natomiast istotną poprawę stwierdzono u chorych przechodzących w fazie wydłużonej z placebo na benralizumab: -0,25 (95% CI: -0,41; -0,08). Ogółem, chorzy leczeni benralizumabem w fazie wydłużonej przez 56 tygodni uzyskiwali istotną poprawę oceny objawów astmy: -0,12 (95% CI: -0,21; -0,04). Obserwowane zmiany nie były istotne kliniczne.

8.4.1.4 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ

W publikacji *Busse 2018*, prezentującej wyniki badania *BORA* stanowiącego fazę wydłużoną dla badań pierwotnych oceniających benralizumab, przedstawiono ocenę jakości życia pacjentów przy wykorzystaniu kwestionariusza AQLQ. Szczegóły tego narzędzia przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy, natomiast zaznaczyć należy, że wyższy wynik oznacza poprawę oceny jakości życia chorych z astmą. Wyniki badania zostały przedstawione wśród chorych z wyjściowo (podział dotyczył statusu eozynofilii w momencie włączenia do faz podstawowych badań) niższą eozynofilią (< 300 komórek/µl) oraz wśród chorych z wyższą eozynofilią (≥ 300 komórek/µl). Ponadto przedstawiono wynik ogółem dla chorych leczonych benralizumabem w ramach próby *BORA*, oraz w podziale na pacjentów kontynuujących benralizumab otrzymywany już w fazie podstawowej badań, oraz pacjentów otrzymujących placebo w fazie podstawowej i rozpoczynających leczenie benralizumabem w ramach badania *BORA*.

Wyniki oceny jakości życia chorych po 48 tygodniach leczenia benralizumabem podsumowano w tabeli poniżej. Oceniana populacja obejmowała dorosłych oraz młodzież.

Tabela 132. Zmiany wyniku kwestionariusza AQLQ po 48 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,07 (1,17) N = 173	5,10 (1,28) N = 92	5,09 (1,21) N = 265
Wartość końcowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,23 (1,19) N = 164	5,10 (1,21) N = 85	5,18 (1,20) N = 249

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	**0,14 (0,85), (0,01; 0,27)**	0,08 (0,96), (-0,12; 0,29)	**0,12 (0,89), (0,01; 0,23)**
≥ 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,48 (1,14) N = 337	5,27 (1,21) N = 188	5,40 (1,17) N = 525
Wartość końcowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,53 (1,15) N = 316	5,51 (1,13) N = 171	5,52 (1,15) N = 487
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	0,02 (0,89), (-0,08; 0,12)	**0,26 (1,02), (0,10; 0,41)**	**0,10 (0,95), (0,02; 0,19)**

Wśród chorych z wyjściowo niższą eozynofilią, odnotowano istotną poprawę oceny jakości życia w grupie osób kontynuujących leczenie benralizumabem: średnia zmiana AQLQ wyniosła 0,14 (95% CI: 0,01; 0,27), natomiast wśród osób rozpoczynających leczenie benralizumabem w ramach badania *BORA* zmiana liczbowo wskazywała na poprawę jakości życia, ale nie była znamienna statystycznie: 0,08 (95% CI: -0,12; 0,29). W całej analizowanej grupie odnotowano poprawę oceny jakości życia i była ona znamienna statystycznie: 0,12 (95% CI: 0,01; 0,23). Wyniki te nie wskazywały istotności klinicznej.

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki oceny po 56 tygodniach leczenia w ramach próby *BORA*. Ten wariant oceny obejmował jedynie dorosłych chorych.

Tabela 133. Zmiany wyniku kwestionariusza AQLQ po 56 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,07 (1,17) N = 173	5,10 (1,28) N = 92	5,09 (1,21) N = 265
Wartość końcowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,21 (1,14) N = 149	4,93 (1,17) N = 67	5,12 (1,16) N = 216
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	0,15 (0,90), (0,00; 0,29)	0,02 (1,06), (-0,23; 0,28)	0,11 (0,95), (-0,02; 0,24)

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	Łącznie
≥ 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,48 (1,14) N = 337	5,27 (1,21) N = 188	5,40 (1,17) N = 525
Wartość końcowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,58 (1,14) N = 295	5,47 (1,13) N = 153	5,54 (1,14) N = 448
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	0,08 (0,91), (-0,02; 0,19)	**0,26 (1,00),** **(0,10;0,42)**	**0,15 (0,94),** **(0,06; 0,23)**

W ramach oceny jakości życia w populacji chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, po 56 tygodniach leczenia w ramach badania *BORA* nie stwierdzono istotnych zmian w średnim wyniku kwestionariusza AQLQ, choć zmiany liczbowo wskazywały na poprawę jakości życia: 0,15 (95% CI: 0,00; 0,29) wśród chorych kontynuujących leczenie benralizumabem w fazie wydłużonej, 0,02 (95% CI: -0,23; 0,28) u chorych otrzymujących placebo w ramach badań podstawowych i rozpoczynających benralizumab w fazie wydłużonej, oraz 0,11 (95% CI: -0,02; 0,24) ogółem wśród chorych leczonych benralizumabem w badaniu *BORA*.

U chorych z wyjściowo wyższą eozynofilią nie stwierdzono znamiennych różnic w zmianie wyniku AQLQ w grupie otrzymującej benralizumab już w fazie podstawowej badań pierwotnych: 0,08 (95% CI: -0,02; 0,19), natomiast istotną zmianę wskazującą na poprawę jakości życia odnotowano u pacjentów rozpoczynających leczenie benralizumabem w ramach badania *BORA*: 0,26 (95% CI: 0,10; 0,42). Ogółem, odnotowano istotną poprawę jakości życia wśród chorych otrzymujących benralizumab w ramach badania *BORA*: średnia zmiana wyniku oceny AQLQ wyniosła 0,15 (95% CI: 0,06; 0,23).

Żadna z odnotowanych zmian nie wskazywała na istotność kliniczną (zmiana przynajmniej o 0,5 punktu).

8.4.1.5 Ocena zużycia doustnych kortykosteroidów

W publikacji *Bourdin 2019* przedstawiono informacje o liczbie oraz odsetku pacjentów, u których stwierdzono określone zmniejszenie dawki otrzymywanych doustnych kortykosteroidów (OCS) w trakcie kolejnych tygodni fazy wydłużonej *BORA*. Dane przedstawiono dla pacjentów uwzględnionych w zintegrowanej analizie, z populacji określanej przez autorów jako OAS (ang. *OCS analysis set*) tzn. chorych uwzględnionych w ramieniu Q8W benralizumabu w badaniu *ZONDA*, kontynuujących leczenie w ramach badania *BORA* (włączając również pacjentów, którzy przeszli w trakcie trwania fazy wydłużonej do

badania *MELTEMI*). Wyniki dotyczyły populacji chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 134. Liczba oraz odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem dawki OCS w trakcie fazy wydłużonej *BORA* (publikacja *Bourdin 2019*).

Punkt końcowy	*ZONDA/BORA* (*Bourdin 2019*) BEN Q8W + SoC
≥ 150 komórek/µl	
Na końcu fazy głównej badania *ZONDA* (N = 64)	
Liczba chorych z ≥ 90% redukcją, n (%)	27 (42,2%)
Liczba chorych z ≥ 75% redukcją, n (%)	36 (56,3%)
Liczba chorych z ≥ 50% redukcją, n (%)	45 (70,3%)
Liczba chorych z > 0% redukcją, n (%)	54 (84,4%)
Liczba chorych ze wzrostem dawki lub brakiem zmiany, n (%)	10 (15,6%)
Tydzień 12 fazy wydłużonej (N = 64)	
Liczba chorych z ≥ 90% redukcją, n (%)	27 (42,2%)
Liczba chorych z ≥ 75% redukcją, n (%)	36 (56,3%)
Liczba chorych z ≥ 50% redukcją, n (%)	48 (75,0%)
Liczba chorych z > 0% redukcją, n (%)	55 (85,9%)
Liczba chorych ze wzrostem dawki lub brakiem zmiany, n (%)	9 (14,1%)
Tydzień 24 fazy wydłużonej (N = 58)	
Liczba chorych z ≥ 90% redukcją, n (%)	23 (39,7%)
Liczba chorych z ≥ 75% redukcją, n (%)	31 (53,4%)
Liczba chorych z ≥ 50% redukcją, n (%)	44 (75,9%)
Liczba chorych z > 0% redukcją, n (%)	50 (86,2%)
Liczba chorych ze wzrostem dawki lub brakiem zmiany, n (%)	8 (13,8%)
Tydzień 56 fazy wydłużonej (N = 28)^	
Liczba chorych z ≥ 90% redukcją, n (%)	11 (39,3%)
Liczba chorych z ≥ 75% redukcją, n (%)	13 (46,4%)
Liczba chorych z ≥ 50% redukcją, n (%)	21 (75,0%)
Liczba chorych z > 0% redukcją, n (%)	24 (85,7%)
Liczba chorych ze wzrostem dawki lub brakiem zmiany, n (%)	4 (14,3%)

^ zmniejszenie liczby pacjentów w 56 tygodniu był spowodowany przede wszystkim przejściem pacjentów do badania *MELTEMI* – oddzielnej próby otwartej (obecnie w toku), oceniającej bezpieczeństwo w okresie 130 tygodni.

Na końcu fazy podstawowej badania *ZONDA*, większość (45, 70,3%) pacjentów uzyskała zmniejszenie dawki OCS o ≥ 50 %, natomiast 27 (42,2%) chorych uzyskało zmniejszenie dawki OCS o przynajmniej

90%. Generalnie, odsetki te były utrzymywane w kolejnych tygodniach badania *BORA* i po 24 tygodniach liczba chorych ze zmniejszeniem doustnych OCS ≥ 50 procent wyniosła 44 (75,9%), z czego 23 (39,7%) chorych miało redukcję dawki o 90% lub większą. Efekt ten utrzymywał się również w dalszym okresie i po 56 tygodniach odsetki te wyniosły odpowiednio 75% oraz 39% - liczba pacjentów ocenianych w 56 tygodniu była jednak niższa (n = 28), z uwagi na przejście części chorych do badania *MELTEMI*, kolejnej fazy wydłużonej ukierunkowanej na ocenie bezpieczeństwa, która obecnie jest wciąż prowadzona.

8.4.1 Bezpieczeństwo

W próbie klinicznej *BORA* (*Busse 2018*) bezpieczeństwo oceniano w grupie pacjentów, którzy wcześniej ukończyli próbę *SIROCCO* lub *CALIMA*. Do badania *BORA* włączano również chorych, którzy ukończyli badanie *ZONDA*, jednak w publikacji *Busse 2018* ich wyniki nie zostały przedstawione ze względu na znacznie krótszy okres obserwacji w porównaniu do *SIROCCO* i *CALIMA* oraz małą populację, która dodatkowo zmniejszyła się, kiedy po włączeniu do próby BORA, około 50% pacjentów przeszło następnie do badania *MELTEMI*, bez ukończenia pełnego okresu obserwacji zaplanowanego dla próby *BORA*. Ponadto w próbie *ZONDA* pacjenci musieli stosować dodatkowo doustne kortykosteroidy (OCS) – w badaniach *SIROCCO* i *CALIMA* stosowanie OCS było opcjonalne. Autorzy badania *BORA* dodali, że wyniki próby *ZONDA* zostaną przedstawione w ramach analizy zintegrowanej wszystkich trzech badań (*SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA*).

Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono w podziale na pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie przypisanego schematu leczenia (BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC, n = 518 i BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC, n = 512) oraz pacjentów, którzy we wcześniejszych badaniach otrzymywali placebo, i w badaniu *BORA* zostali randomizowani do interwencji co 4 lub co 8 tygodni (PBO + SoC/BEN Q4W + SoC, n = 265 i PBO + SoC/BEN Q8W + SoC, n = 281). W trakcie próby *BORA* chorzy kontynuowali przyjmowanie przypisanych terapii dodatkowych (kortykosteroidów). Autorzy nie przedstawili wyników oceny bezpieczeństwa w podgrupach w odniesieniu do eozynofilii pacjentów. Zgodnie z ChPL aktualnie stosowany schemat leczenia, to podawanie leku co 8 tygodni, więc dane na temat tego schematu zostały wyszczególnione w niniejszej analizie (dane dotyczące dawkowania co 4 tygodnie znajdują się w załączniku). Ocenę bezpieczeństwa prowadzono co 4 tygodnie w trakcie wizyt w okresie leczenia (do 52. tygodnia w przypadku dorosłych), podczas wizyty na koniec leczenia (w 56. tygodniu leczenia u dorosłych) oraz w okresie obserwacji (w 68. tygodniu w przypadku dorosłych).

8.4.1.1 Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane (AEs)

W próbie *BORA* przedstawiono dane dotyczące jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych raportowanych u pacjentów przyjmujących benralizumab długoterminowo oraz krótkoterminowo (otrzymujących wcześniej placebo) – wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 135. Jakiekolwiek AEs, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa	
361/512 (71%)	183/281 (65%)

Jakiekolwiek zdarzenie niepożądane raportowano u 71% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie benralizumabem oraz u 65% chorych, którzy wcześniej otrzymywali placebo.

8.4.1.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

W próbie *BORA* przedstawiono dane dotyczące AEs prowadzących do zakończenia leczenia w przypadku pacjentów otrzymujących benralizumab w poprzednim badaniu i obecnie oraz u chorych, którzy wcześniej otrzymywali placebo – wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 136. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa	
8/512 (2%)	5/281 (2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu grupach odsetek AEs prowadzących do zakończenia leczenia był niski i wynosił 2%.

8.4.1.3 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

8.4.1.3.1 Jakiekolwiek SAEs

W próbie *BORA* przedstawiono osobno dane dotyczące jakichkolwiek SAEs – wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 137. Jakiekolwiek SAEs, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa	
53/512 (10%)	30/281 (11%)

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 10% chorych w grupie BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC i 11% w grupie PBO + SoC/BEN Q8W + SoC.

8.4.1.3.2 SAEs związane z leczeniem

W badaniu *BORA* odnaleziono dane dotyczące SAEs uznanych przez badaczy za związane z leczeniem, przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 138. SAEs związane z leczeniem, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%*)	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%*)
populacja bezpieczeństwa	
2/512 (0,4%)	3/281 (1,1%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych, które uznano jako związane z leczeniem był bardzo mały w obu grupach (0,4% i 1,1%, odpowiednio dla BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC i PBO + SoC/BEN Q8W + SoC). SAEs, które uznano za powiązane z leczeniem, wśród pacjentów którzy przyjmowali benralizumab przed włączeniem do próby *BORA,* były: przewlekła choroba nerek u jednego chorego i rak prostaty u drugiego pacjenta, a u pacjentów otrzymujących wcześniej placebo były to odpowiednio: ból stawów, pogorszenie astmy oraz zapalenie płuc wywołane zakażeniem bakteryjnym.

8.4.1.3.3 Poszczególne SAEs

W tabeli poniżej przedstawiono osobno dane dotyczące SAEs raportowanych u ≥ 1% pacjentów w każdej z grup.

Tabela 139. Poszczególne SAEs, odnotowane u >1% pacjentów w każdej z grup, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

SAEs	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa		
pogorszenie astmy (*worsening asthma*)	16/512 (3%)	9/281 (3%)

SAEs		BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)
raportowane u >1% pacjentów w każdej z grup	zapalenie płuc	1/512 (< 1%)	2/281 (1%)
	zapalenie płuc wywołane przez zakażenie bakteryjne	2/512 (< 1%)	2/281 (1%)
	grypa	0/512 (0%)	2/281 (1%)
	udar niedokrwienny	0/512 (0%)	2/281 (1%)
SAEs powiązane z zakażeniami		9/512 (2%)	8/281 (3%)

Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano rzadziej w grupie przyjmującej długotrwałe leczenie benralizumabem w porównaniu do pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali kontrolę. Najczęściej obserwowano pogorszenie astmy, które występowało u 3% pacjentów w obu grupach.

8.4.1.4 AEs prowadzące do zgonu

W próbie BORA zamieszczono dane dotyczące AEs prowadzących do zgonu – wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 140. AEs prowadzące do zgonu, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa	
2/512 (< 1%)	1/281 (< 1%)

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu były raportowane niezależnie od czasu, kiedy pacjenci zaczęli otrzymywać benralizumab. Odsetek w obu grupach wynosił < 1%. W grupie BEN Q8W + SoC/ BEN Q8W + SoC raportowano 2 przypadki zgonu: z powodu posocznicy płucnej i zakażenia ogólnego. W grupie pacjentów otrzymujących wcześniej placebo i przypisanych do schematu BEN Q8W + SoC odnotowano zgon w wyniku udaru niedokrwiennego.

8.4.1.5 Reakcje w miejscu podania

Autorzy badania *BORA* podali także dane dotyczące reakcji w miejscu podania leku – zamieszczono je w tabeli poniżej.

Tabela 141. Reakcje w miejscu podania, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa	
10/512 (2%)	3/281 (1%)

Odsetek raportowanych reakcji w miejscu podania benralizumabu był niewielki w obu grupach (2% i 1% odpowiednio dla BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC i PBO + SoC/BEN Q8W + SoC).

8.4.1.6 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością

W próbie *BORA* przedstawiono też dane dotyczące oceny reakcji związanych z nadwrażliwością – podano je w tabeli poniżej.

Tabela 142. Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością w opinii badacza, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

AEs		BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa			
jakiekolwiek		6/512 (1%)	7/281 (2%)
ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością w opinii badacza	jakiekolwiek	1/512 (< 1%)	1/281 (< 1%)
	pokrzywka	1/512 (< 1%)	1/281 (< 1%)
	reakcja anafilaktyczna	0/512 (0%)	0/281 (0%)

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje ogólnoustrojowe związane z nadwrażliwością był niski i wynosił 1% vs 2% odpowiednio w grupach BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC i PBO + SoC/BEN Q8W + SoC.

Odsetek pacjentów, u których odnotowano ogólnoustrojowe reakcje, które w ocenie badaczy były związane z nadwrażliwością wynosił poniżej 1% w każdej z grup. U jednego pacjenta w obu grupach wystąpiła pokrzywka.

8.4.1.7 Immunogenność

W próbie *BORA* przedstawiono osobno dane na temat liczby chorych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko benralizumabowi. Wyniki raportowano w poniższej tabeli.

Tabela 143. Immunogenność benralizumabu, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Wynik testu na obecność przeciwciał	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)
Q8W		
dowolny wynik dodatni testów na obecność przeciwciał[1]	57/512 (11%)	36/281 (13%)
wynik dodatni w trakcie trwania badania u pacjentów, u których wyjściowo uzyskiwano wynik ujemny lub brak wyniku[2]	19/512 (4%)	29/281 (10%)
nowo uzyskany wynik dodatni w trakcie trwania badania u pacjentów, u których wyjściowo uzyskiwano wynik ujemny lub brak wyniku (*newly anti-drug antibody–persistent positive*)[3,4]	13/512 (3%)	21/281 (8%)
wynik dodatni, wskazujący na stałą obecność przeciwciał (*anti-drug antibody–persistently-positive*)[3,5]	26/512 (5%)	3/281 (1%)
wynik przejściowo dodatni (*anti-drug antibody–transiently-positive*)[2,6]	16/512 (3%)	10/281 (4%)
wynik dodatni, wykazujący obecność przeciwciał neutralizujących (*anti-drug antibody–neutralizing-positive*)[1]	45/512 (9%)	30/281 (11%)

1 ocena na podstawie chorych z jakimkolwiek dostępnym wynikiem testu na obecność przeciwciał;
2 oceniane u pacjentów z ≥ 1 dostępnym wynikiem testu przeprowadzonego po rozpoczęciu badania;
3 oceniane u pacjentów z dostępnym wynikiem wyjściowym i ≥ 1 wynikiem testu przeprowadzonego po rozpoczęciu badania;
4 nowo uzyskany wynik dodatni u pacjenta definiowano jako wynik ujemny w ocenie wyjściowej oraz wynik dodatni w następnych ≥ 2 ocenach (z przerwą pomiędzy pierwszą i ostatnią oceną, w których stwierdzono wynik dodatni ≥ 16 tygodni) lub wynik dodatni w ostatniej przeprowadzonej ocenie;
5 stały wynik dodatni (*stable anti-drug antibody–persistent-positive*) definiowano u pacjentów, u których otrzymano wynik dodatni w ocenie wyjściowej oraz w ≥ 2 ocenach po rozpoczęciu badania (z przerwą pomiędzy pierwszą i ostatnią oceną, w których stwierdzono wynik dodatni ≥ 16 tygodni);
6 wynik przejściowo dodatni definiowano u pacjentów z uzyskanym ≥ 1 wynikiem dodatnim po rozpoczęciu badania, którzy nie spełnili warunków zakwalifikowania do chorych z nowo uzyskanym wynikiem dodatnim na stałą obecność przeciwciał lub pacjentów z wynikiem dodatnim, wskazującym na stałą obecność przeciwciał.

Jakikolwiek dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciw benralizumabowi raportowano u 11% pacjentów, którzy kontynuowali terapię benralizumabem oraz 13% chorych, którzy we wcześniejszych badaniach otrzymywali placebo.

Z zaprezentowanych danych można wnioskować, że nowe przeciwciała przeciw benralizumabowi wytwarzane były rzadziej u pacjentów, którzy przyjmują leczenie długoterminowo niż u tych, którzy otrzymują lek po raz pierwszy, natomiast utrzymujące się stale przeciwciała wykrywane są częściej u chorych leczonych długoterminowo w porównaniu do pacjentów, którzy dopiero rozpoczęli leczenie benralizumabem.

8.4.1.8 Poszczególne AEs

W próbie *BORA* przedstawiono dane dotyczące jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych raportowanych u pacjentów przyjmujących benralizumab długoterminowo oraz krótkoterminowo (otrzymujących wcześniej placebo) – wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 144. Poszczególne AEs odnotowane u >5% pacjentów w każdej z grup, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

AEs	BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q8W + SoC, n/N (%)
	populacja bezpieczeństwa	
wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	80/512 (16%)	41/281 (15%)
pogorszenie astmy (*asthma*)	41/512 (8%)	19/281 (7%)
zakażenie górnych dróg oddecho-wych	31/512 (6%)	20/281 (7%)
zapalenie oskrzeli	33/512 (6%)	15/281 (5%)
ból głowy	31/512 (6%)	9/281 (3%)
ostre zapalenie zatok	27/512 (5%)	13/281 (5%)

Odsetek poszczególnych raportowanych AEs był podobny w obu grupach. Najczęściej raportowano wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych: 16% vs 15%, odpowiednio dla BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC i PBO + SoC/BEN Q8W + SoC.

8.5 Ocena długookresowa: analizy zintegrowane badań podstawowych i fazy wydłużonej

8.5.1 Skuteczność kliniczna

8.5.1.1 Ocena zaostrzeń astmy

8.5.1.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy

Informacje odnośnie rocznej częstości zaostrzeń oszacowanej w ramach zintegrowanej analizy (2-letni okres obserwacji) badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* przedstawiono w publikacji *FitzGerald 2019* i dane te zostały podsumowane w tabeli poniżej. Analizę przedstawiono w podziale na chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl oraz ≥ 300 komórek/µl. Dodatkowo, informacje o częstości zaostrzeń w ramach zintegrowanej analizy badań *ZONDA* i *BORA* odnaleziono w publikacji *Bourdin 2019* – analiza ta dotyczyła pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 145. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019, Bourdin 2019*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC
≥ 150 komórek/µl	
N	64
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	24 (37,5%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,40 (*ZONDA* EOT), 0,57 (*BORA* EOT)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	bd.
< 300 komórek/µl	
N	166
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	90 (54%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,68 (0,60; 0,77)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	1,4 (2,0)
≥ 300 komórek/µl	
N	318
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	157 (49%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,56 (0,51; 0,62)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	1,2 (1,8)

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

W zintegrowanej analizie badań *ZONDA* i *BORA* oceniano częstość zaostrzeń w 1,5 rocznym okresie obserwacji. Wśród 64 pacjentów uwzględnionych w ocenie, u 24 (37,5%) odnotowano przynajmniej jedno zaostrzenie astmy podczas terapii benralizumabem. Średnia roczna częstość zaostrzeń w tej grupie pacjentów wyniosła 0,40 na końcu okresu leczenia badania *ZONDA*, oraz 0,57 na końcu fazy wydłużonej *BORA*. Zaznaczono, że każde z obserwowanych zaostrzeń wymagało użycia systemowych kortykosteroidów (w tym OCS).

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Wśród 166 pacjentów z eozynofilią < 300 komórek/µl otrzymujących benralizumab w zalecanym schemacie, przynajmniej jedno zaostrzenie astmy w okresie zintegrowanej analizy odnotowano u 90 (54%), natomiast roczną częstość zaostrzeń ustalono na 0,68 (95% CI: 0,60; 0,77). Średnia częstość zaostrzeń przypadająca na jednego pacjenta wynosiła 1,4 (SD: 2,0). Parametry te były podobne wśród 318 chorych

z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl: zaostrzenia odnotowano u 157 (49%) tych pacjentów, średnia roczna częstość zaostrzeń wyniosła 0,56 (95% CI: 0,51; 0,62) i średnia liczba zaostrzeń na pacjenta wyniosła 1,2 (SD: 1,8).

8.5.1.1.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadząca do wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacji

W publikacji *FitzGerald 2019* przedstawiono również ocenę częstości zaostrzeń prowadzących do wizyty na SOR lub hospitalizacji – dane odnośnie tego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej. Wyniki przedstawiono w podziale na chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl oraz ≥ 300 komórek/µl. Dodatkowo, w publikacji *Bourdin 2019* odnaleziono informacje o odsetku pacjentów z opisywanymi zaostrzeniami, odnotowanymi w ramach zintegrowanej analizy badań *ZONDA* oraz *BORA* (1,5 roczny okres leczenia), dla pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl.

Tabela 146. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do wizyty na SOR lub hospitalizacji, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019, Bourdin 2019*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC
≥ 150 komórek/µl	
N	64
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	2* (3,1%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	bd.
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	bd.
< 300 komórek/µl	
N	166
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	19 (11%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,08 (0,05; 0,12)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,2 (0,5)
≥ 300 komórek/µl	
N	318
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	37 (12%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,08 (0,06; 0,11)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,2 (0,5)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

W publikacji *Bourdin 2019* zaznaczono jedynie, że odsetek chorych u których stwierdzono przynajmniej 1 zaostrzenie astmy prowadzące do wizyty na SOR lub hospitalizacji wynosił 3,1% (2/64 chorych).

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl

Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (n = 166), przynajmniej jedno zaostrzenie astmy, które wymagało wizyty na SOR lub hospitalizacji odnotowano u 19 (11%) chorych. Roczna częstość takich zaostrzeń wyniosła 0,08 (95% CI: 0,05; 0,12), natomiast średnia liczba zaostrzeń przypadająca na jednego pacjenta wyniosła 0,2 (SD: 0,5). Wyniki w podgrupie chorych ≥ 300 komórek/µl były bardzo zbliżone: przynajmniej jedno zaostrzenie astmy odnotowano u 12% (37/318) pacjentów, a roczna częstość zaostrzeń wyniosła 0,08 (95% CI: 0,06; 0,11). Średnia liczba zaostrzeń w przeliczeniu na 1 pacjenta wynosiła 0,2 (SD: 0,5).

8.5.1.1.3 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji

W publikacji *FitzGerald 2019* przedstawiono ocenę częstości zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji. Wyniki przedstawiono w podziale na chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl oraz ≥ 300 komórek/µl i podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 147. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*).

Oceniany parametr	BEN Q8W + SoC
< 300 komórek/µl	
N	166
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	12 (7%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,05 (0,03; 0,08)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,1 (0,5)
≥ 350 komórek/µl	
N	318
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	19 (6%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,04 (0,02; 0,06)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,1 (0,3)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Wyniki oceny częstości zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji w zintegrowanym, dwuletnim okresie badań były zbliżone w populacjach chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl oraz ≥ 300 komórek/µl. Przynajmniej jedno zaostrzenie wymagające hospitalizacji zaobserwowano u 12 (7%) chorych z podgrupy eozynofilii < 300 komórek/µl, oraz u 19 (6%) chorych z większą eozynofilią. Roczne częstości zaostrzeń wyniosły w tych grupach odpowiednio 0,05 (95% CI: 0,03; 0,08) oraz 0,04 (95% CI: 0,02; 0,06), natomiast średnia liczba zaostrzeń przypadająca na jednego pacjenta wyniosła odpowiednio 0,1 (SD: 0,5) oraz 0,1 (SD: 0,3).

8.5.1.2 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela

Dane odnośnie wpływu benralizumabu na wartość FEV_1 z dłuższego, zintegrowanego okresu leczenia w ramach badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (2 letni okres, publikacja *FitzGerald 2019*) podsumowano w tabeli poniżej, przedstawiając wyniki dla podgrup wyróżnionych względem wyjściowej eozynofilii (< 300 komórek/µl oraz ≥ 300 komórek/µl). W publikacji *Bourdin 2019* podano również informacje odnośnie opisywanego punktu końcowego, rozpatrywanego w ramach zintegrowanej analizy badań *ZONDA* oraz *BORA* (populacja z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl), ale przedstawiono je w sposób szczątkowy – ograniczono się jedynie do stwierdzenia, że wartość FEV_1 ulegała poprawie w trakcie leczenia benralizumabem w ramach badania *ZONDA*, a poprawa utrzymywała się w dalszym okresie leczenia w ramach próby *BORA*. Za istotnie kliniczną zmianę przyjmuje się ≥ 200 ml (*Kreindler 2020*).

Tabela 148. Zmiany w FEV_1 w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*).

Oceniany parametr	N	BEN Q8W + SoC
< 300 komórek/µl		
Średnia wyjściowa wartość FEV_1 (SD), [l]	166	1,758 (0,612)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej na końcu leczenia fazy głównej badań (SD), [l]	165	0,174 (0,421)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 56 tyg. fazy wydłużonej (SD), [l]	143	0,134 (0,446)
≥ 300 komórek/µl		
Średnia wyjściowa wartość FEV_1 (SD), [l]	318	1,741 (0,621)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej na końcu leczenia fazy głównej badań (SD), [l]	305	0,343 (0,507)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 56 tyg. fazy wydłużonej (SD), [l]	273	0,364 (0,544)

Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, średnia wyjściowa wartość FEV_1 wynosiła 1,758 (SD: 0,612) litra. Na końcu fazy głównej badań pierwotnych (tzn. po 48 tygodniach w przypadku badania *SIROCCO* oraz po 56 tygodniach *CALIMA*) wartość ta uległa poprawie o średnio 0,174 (SD: 0,421) litra, natomiast w całym okresie obserwacji analizy zintegrowanej (po 56 tygodniach fazy wydłużonej) zmiana ta wyniosła 0,134 (SD: 0,446).

Wśród chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl obserwowana poprawa była nieco większa. Wyjściowa wartość FEV_1 wyniosła 1,741 (SD: 0,621) litra i uległa zmianie o 0,343 (SD: 0,507) litra na końcu leczenia fazy głównej badań pierwotnych, i ostatecznie po 56 tygodniach fazy rozszerz zmiana ta wyniosła 0,364 (SD: 0,544) litra – w obu przypadkach, obserwowane zmiany były istotne klinicznie (zmiana ≥ 200 ml).

8.5.1.3 Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6

W publikacji *FitzGerald 2019* przedstawiono informacje odnośnie zmian wyniku oceny objawów astmy według skali ACQ-6 w ramach zintegrowanej analizy chorych z badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* leczonych łącznie przez 2 lata. Wyniki (w podziale względem wyjściowej eozynofilii) podsumowano w tabeli poniżej. Niższy wynik ACQ-6 oznacza poprawę objawów choroby. W publikacji *Bourdin 2019* (zintegrowana analiza badań *ZONDA* oraz *BORA*) podano szczątkowe informacje odnośnie opisywanego punktu końcowego: podano, że wynik kwestionariusza ACQ-6 ulegał poprawie w trakcie leczenia

benralizumabem w ramach badania *ZONDA*, a poprawa utrzymywała się w dalszym okresie leczenia w ramach próby *BORA*.

Tabela 149. Zmiany wyniku ACQ-6 w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*).

Oceniany parametr	N	BEN Q8W + SoC
< 300 komórek/µl		
Średni wyjściowy wynik ACQ-6 (SD)	166	2,76 (0,92)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej na końcu leczenia fazy głównej badań (SD)	166	-1,09 (0,99)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 56 tyg. fazy wydłużonej (SD)	144	-1,16 (1,03)
≥ 300 komórek/µl		
Średni wyjściowy wynik ACQ-6 (SD)	318	2,74 (0,90)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej na końcu leczenia fazy głównej badań (SD)	315	-1,44 (1,13)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 56 tyg. fazy wydłużonej (SD)	278	-1,54 (1,09)

Wśród chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, średni wyjściowy wynik ACQ-6 wyniósł 2,76 punktów (SD: 0,92). Na końcu okresu leczenia w ramach pierwotnych prób klinicznych uległ on zmniejszeniu (poprawie) o średnio -1,09 (SD: 0,99) punktu, natomiast zmiana od wartości wyjściowej na końcu fazy wydłużonej wyniosła -1,16 (SD: 1,03) punktu. Obserwowane zmiany były istotne klinicznie (zmiana o przynajmniej 0,5 punktu)

Nieco większą poprawę oceny objawów obserwowano w podgrupie chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl. Średni wyjściowy wynik ACQ-6 wyniósł 2,74 (SD: 0,90) punktów, i po okresie leczenia benralizumabem w ramach pierwotnych prób klinicznych uległ poprawie (zmniejszeniu) o średnio 1,44 (SD: 1,13) punktu. Zmiana na końcu całego okresu obserwacji była jeszcze większa i wyniosła -1,54 (SD: 1,09). W obu przypadkach zmiany były istotne klinicznie (≥ 0,5 punktu).

8.5.1.4 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ

Informacje na temat zmian wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ wśród chorych leczonych benralizumabem przez cały 2-letni okres obserwacji przedstawiono w publikacji *FitzGerald 2019*. Przedstawiono w niej wynik zintegrowanej analizy badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA*, podsumowując dane odnośnie opisywanego punktu końcowego w populacji pacjentów leczonej benralizumabem

przez 2 lata. Wyniki tej oceny przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły kwestionariusza AQLQ przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy, natomiast zaznaczyć należy, że wyższy wynik oceny kwestionariusza oznacza lepszą jakość życia pacjenta.

Tabela 150. Zmiany wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*).

Oceniany parametr	N	BEN Q8W + SoC
< 300 komórek/µl		
Średni wyjściowy wynik AQLQ (SD)	163	3,96 (1,01)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej na końcu leczenia fazy głównej badań (SD)	163	1,11 (1,09)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 56 tyg. fazy wydłużonej (SD)	141	1,28 (1,07)
≥ 300 komórek/µl		
Średni wyjściowy wynik AQLQ (SD)	307	3,90 (0,99)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej na końcu leczenia fazy głównej badań (SD)	306	1,58 (1,23)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 56 tyg. fazy wydłużonej (SD)	267	1,69 (1,24)

Wyjściowe wyniki oceny jakości życia były zbliżone w obu rozpatrywanych podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściową eozynofilię: wśród pacjentów z eozynofilią < 300 komórek/µl średni wyjściowy wynik AQLQ wyniósł 3,96 (SD: 1,01) punktów, natomiast w podgrupie z wyższą eozynofilią 3,90 (SD: 0,99) punktów. W obu podgrupach jakość życia na końcu faz podstawowych analizowanych badań uległa poprawie, ale zmiana była większa u chorych z większą eozynofilią: 1,11 (SD: 1,09) punktów vs 1,58 (SD: 1,23) punktów. Trend ten utrzymywał się również w dalszym okresie leczenia i na końcu obserwacji średnia zmiana wyniku AQLQ wśród chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl wyniosła 1,28 (SD: 1,07) punktów, natomiast wśród chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl była wyższa i wyniosła 1,69 (SD: 1,24) punktów. Obserwowane zmiany świadczyły o klinicznie istotnym efekcie (zmiana o ≥ 0,5 punktów).

8.5.1.5 Ocena zużycia doustnych kortykosteroidów

Informacje odnośnie zużycia doustnych kortykosteroidów w dłuższym okresie obserwacji przedstawiono w publikacji *Bourdin 2019*. Opracowanie to prezentowało wyniki zintegrowanej analizy badań *ZONDA*

oraz *BORA*, w której oceniono zużycie doustnych kortykosteroidów w populacji pacjentów otrzymujących benralizumab przez 1,5 roku. Analiza dotyczyła populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o dawkowaniu OCS w populacji opisanej w ramach zintegrowanej analizy prób *ZONDA* oraz *BORA*.

Tabela 151. Ocena dawkowania OCS – 1,5-roczny okres zintegrowanej analizy badań *ZONDA* i *BORA* (*Bourdin 2019*).

Punkt końcowy	Mediana skumulowanej ekspozycji na OCS [g] przy braku leczenia benralizumabem	Mediana skumulowanej ekspozycji na OCS [g] przy leczeniu benralizumabem	Różnica median [g]
	≥ 150 komórek/µl		
Populacja badania ogółem (n = 64)	5,74	2,98	2,76
Chorzy z wyjściową dawką OCS ≤ 12,5 mg/dzień [g] (n = 38)	5,605	0,865	4,470
Chorzy z wyjściową dawką OCS > 12,5 mg/dzień [g] (n = 26)	11,230	5,114	6,116

W 1,5 rocznym okresie leczenia benralizumabem, roczna skumulowana dawka OCS wyniosła średnio 2,52 gramy w całej ocenianej populacji (n = 64): 1,40 wśród chorych z wyjściową dawką OCS ≤ 12,5 mg/dzień (n = 38), oraz 4,15 wśród chorych z wyjściową dawkę OCS > 12, 5 mg/dzień (n = 26).

Ogółem, mediana skumulowanej dawki OCS, jeśli oceniani pacjenci pozostaliby na dawkowaniu stosowanym wyjściowo, po 1,5 roku wyniosłaby 5,74 gramy – natomiast po zastosowaniu benralizumabu, mediana ta wyniosła 2,98 grama. Oznaczało to zmniejszenie mediany skumulowanej dawki OCS w okresie 1,5 roku o 2,76 gramów po zastosowaniu benralizumabu. Duże zmniejszenie skumulowanej dawki OCS odnotowano również w podgrupach chorych wyróżnionych względem wielkości wyjściowo stosowanej dawki OCS. W przypadku podgrupy chorych z wyjściową dawką OCS ≤ 12,5 mg/dzień, mediana skumulowanej dawki leku w okresie 1,5 roku, przy założeniu wyjściowego dawkowania wyniosłaby 5,605 gramów, natomiast po zastosowaniu benralizumabu wyniosła 0,865 grama, a więc uzyskano redukcję mediany skumulowanej dawki OCS o 4,470 grama. W podgrupie chorych z wyjściową dawką OCS > 12,5 mg/dzień bez benralizumabu mediana skumulowanej dawki wyniosłaby 11,230 gramów, natomiast po zastosowaniu tego leku mediana ta wyniosła 5,114 grama, a więc odnotowano zmniejszenie mediany skumulowanej dawki OCS o 6,116 gramów.

8.5.2 Bezpieczeństwo

Odnaleziono dwie publikacje oceniające bezpieczeństwo stosowania benralizumabu, w których zaprezentowano zintegrowane analizy badań podstawowych i fazy wydłużonej *BORA* (*Bourdin 2019*, *FitzGerald 2019*). Autorzy raportowali wyniki w łącznym okresie obserwacji tych etapów. W publikacji *Bourdin 2019* przedstawiono wyniki zintegrowanej analizy badania *ZONDA* i fazy wydłużonej *BORA*, natomiast w *FitzGerald 2019* badacze przeprowadzili analizę zintegrowaną prób *SIROCCO, CALIMA* i *BORA*.

W publikacji *Bourdin 2019* przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa pacjentów w trakcie trwania badania pierwotnego *ZONDA* oraz w trakcie fazy wydłużonej (badanie *BORA*). W zintegrowanej analizie populację bezpieczeństwa definiowano jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymywali benralizumab, ukończyli terapię w próbie klinicznej *ZONDA* i przyjęli co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu *BORA*, oraz nie zostali przeniesieni do próby *MELTEMI*. Wyniki przedstawiono w podziale na otrzymywany schemat leczenia (BEN Q4W + SoC, n = 31 i BEN Q8W + SoC, n = 31), jednak zgodnie z ChPL benralizumab należy podawać w schemacie leczenia co 8 tygodni, więc dane na temat tego schematu zostały wyszczególnione w niniejszej analizie, a dane dotyczące dawkowania co 4 tygodnie zamieszczono w załączniku. Analiza obejmowała chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl. Autorzy założyli dwa warianty analizy, w których przedstawili ocenę bezpieczeństwa: analizę pełną FAS (ang. *full analysis set*), uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie *ZONDA* i przyjęli co najmniej jedną dawkę interwencji z badaniu *BORA* (n = 31), oraz analizę wszystkich pacjentów APS (ang. *all patients analysis set*), włączającej wszystkich chorych biorących udział w badaniu *ZONDA*, niezależnie od tego, czy brali później udział w badaniu *BORA* i *MELTEMI* (n = 73). Wyniki oceny zostały przedstawione dodatkowo w podziale na okres badania pierwotnego i okres fazy wydłużonej (*BORA* lub *MELTEMI*), w suplemencie do publikacji B*ourdin 2019*.

W publikacji *FitzGerald 2019* oceniano bezpieczeństwo stosowania benralizumabu w badaniach pierwotnych *SIROCCO* lub *CALIMA* oraz w fazie wydłużonej. Populację bezpieczeństwa definiowano jako pacjentów przyjmujących benralizumab, którzy ukończyli próbę *SIROCCO* lub *CALIMA* oraz zostali włączeni do badania *BORA* i nie przeszli do próby *MELTEMI*. Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono w podziale na otrzymywany schemat leczenia (BEN Q4W + SoC, n = 518 i BEN Q8W + SoC, n = 512), jednak tak jak w przypadku powyżej, w niniejszym raporcie wyszczególniono dane dotyczące schematu zgodnego z ChPL, natomiast dane dotyczące drugiej podgrupy zamieszczono w załącznikach. Autorzy nie przedstawili wyników w podgrupach zależnie od eozynofilii. W odniesieniu do poszczególnych wyników

oceny, autorzy stosowali wariant pełnej analizy FAS (ang. *full analysis set*), włączającej wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie *SIROCCO* lub *CALIMA* oraz przyjęli co najmniej jedną dawkę interwencji z badaniu *BORA* i nie zostali przeniesieni do próby *MELTEMI*, oraz wariant analizy wszystkich pacjentów APS (ang. *all patients analysis set*), włączającej wszystkich chorych biorących udział w badaniu *SIROCCO* lub *CALIMA*, niezależnie od tego, czy zostali później włączeni do próby *BORA*. Autorzy przedstawili w suplemencie dodatkowo wyniki podzielone na okres badania pierwotnego (*SIROCCO* lub *CALIMA*) i okres fazy wydłużonej (*BORA* lub *MELTEMI*).

8.5.2.1 Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane (AEs)

W publikacjach *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019* odnaleziono informacje dotyczące jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, raportowanych u pacjentów. W *Bourdin 2019* populacja badana obejmowała chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl, natomiast w *FitzGerald 2019* nie wyszczególniono grup ze względu na eozynofilię. Badacze podali dodatkowo informacje dotyczące ekspozycji pacjentów na lek, definiowanej jako łączny czas (w latach) przyjmowania leczenia przez każdego z pacjentów. Wyniki oceniano w populacji FAS. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 152. Jakiekolwiek AEs, *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019*

Publikacja	BEN Q8W + SoC, Ekspozycja na lek = 49,78	
	n/N (%)	Częstość AEs/100 pacjentolat
eozynofilia ≥ 150 komórek/µl		
Bourdin 2019	28/31 (90,3%)	56,24
populacja bezpieczeństwa		
FitzGerald 2019	436/512 (85%)	41,48

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

W publikacji *Bourdin 2019* jakiekolwiek AEs odnotowano u 90,3% pacjentów, częstość AEs wynosiła 56,24 zdarzeń na 100 pacjentolat, co oznacza, że w ciągu roku średnio raportowano około 56 jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

W *FitzGerald 2019* jakiekolwiek zdarzenia niepożądane raportowano u 85% chorych, a częstość AEs wynosiła 41,48 zdarzeń na 100 pacjentolat, co oznacza, że w ciągu roku średnio raportowano około 41 jakichkolwiek AEs.

8.5.2.1.1 Jakiekolwiek AEs – ocena wyników z suplementów publikacji

Dodatkowo, autorzy *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019* w suplementach do publikacji przedstawili dane dotyczące jakichkolwiek raportowanych AEs u pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy benralizumab w podziale na okres badań pierwotnych oraz fazy wydłużonej (pacjenci włączeni do badania *BORA*, niezależnie od tego, czy przeszli do próby *MELTEMI* czy pozostali przy leczeniu w *BORA*), ocena w populacjach FAS i APS. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 153. Jakiekolwiek AEs, wyniki w podziale na okres badań pierwotnych i fazy wydłużonej, *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019.*

Badanie	Oceniany parametr	FAS, BEN Q8W + SoC		APS, BEN Q8W + SoC	
		Badanie pierwotne^ Ekspozycja na lek = 16,94	Faza wydłużona^^ Ekspozycja na lek = 32,85	Badanie pierwotne^ Ekspozycja na lek = 37,83	Faza wydłużona^^ Ekspozycja na lek = 52,6
eozynofilia ≥ 150 komórek/µl					
*Bourdin 2019^*	n/N (%)	24/31 (77,4%)	24/31 (77,4%)	55/73 (75,3%)	49/73 (67,1%)
	Częstość AEs/100 pacjentolat	141,71	73,07	145,38	93,16
populacja bezpieczeństwa					
FitzGerald 2019	n/N (%)	374/512 (73%)	362/512 (71%)	612/835 (73%)	438/835 (53%)
	Częstość AEs/100 pacjentolat	71,68	68,39	77,95	70,76

^ w publikacji *Bourdin 2019* analizowano dane z próby *ZONDA*, a w *FitzGerald 2019 SIROCCO* lub *CALIMA;*
^^ faza wydłużona obejmowała zarówno pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w badaniu *BORA* i terminowo zakończyli w nim udział, jak i tych, którzy zostali włączeni do badania *BORA* i w trakcie jego trwania przeszli do próby *MELTEMI*.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Odsetek pacjentów, u których raportowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wynosił 77,4% w populacji FAS. Częstość AEs wynosiła 141,71 zdarzeń na 100 pacjentolat w odniesieniu do pacjentów z badania *ZONDA*, a w trakcie fazy wydłużonej spadła do 73,07 zdarzeń na 100 pacjentolat. W ocenie wykonanej w populacji APS jakiekolwiek zdarzenia niepożądane raportowano u 75,3% chorych

biorących udział w badaniu *ZONDA* oraz 67,1% pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy wydłużonej. Częstość raportowanych AEs wynosiła 145,38 na 100 pacjentolat w czasie trwania próby *ZONDA*, w trakcie fazy wydłużonej spadła do 93,16 zdarzeń na 100 pacjentolat.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

Odsetek pacjentów, u których odnotowano jakiekolwiek AEs w populacji FAS wynosił 73% w ocenianych badaniach pierwotnych i 71% w fazie wydłużonej, a częstość AEs wynosiła odpowiednio 71,68 zdarzeń na 100 pacjentolat i 68,39/100 pacjentolat. W populacji APS jakiekolwiek AEs raportowano u 73% pacjentów w trakcie ocenianych badań pierwotnych i u 53% w okresie fazy wydłużonej, częstość AEs wynosiła odpowiednio 77,95 zdarzeń na 100 pacjentolat i 70,76 zdarzeń na 100 pacjentolat.

8.5.2.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

Dodatkowo, w publikacjach *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019* raportowano AEs prowadzące do zakończenia leczenia w populacji FAS. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 154 AEs prowadzące do zakończenia leczenia, *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019.*

Badanie	BEN Q8W + SoC, Ekspozycja na lek = 49,78	
	n/N (%)	Częstość AEs/100 pacjentolat
eozynofilia ≥ 150 komórek/µl		
Bourdin 2019	2/31 (6,5%)	4,02
populacja bezpieczeństwa		
FitzGerald 2019	8/512 (2%)	0,76

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia raportowano u 6,5% pacjentów przyjmujących benralizumab, w ciągu roku raportowano około 4 takie zdarzenia.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

Jakiekolwiek AEs prowadzące do zakończenia leczenia raportowano u 2% pacjentów przyjmujących benralizumab, częstość AEs wynosiła 0,76 zdarzenia na 100 pacjentolat.

8.5.2.2.1 AEs prowadzące do zakończenia leczenia – ocena wyników z suplementów publikacji

W załącznika do publikacji *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019* przedstawiono ocenę AEs prowadzących do przerwania leczenia w podziale na okres trwania badań pierwotnych oraz fazy wydłużonej. Przedstawiono jedynie wyniki w populacji APS ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny w populacji FAS – chorzy, u których raportowano AEs prowadzące do zakończenia leczenia w próbach *SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA* nie kontynuowali leczenia w badaniu *BORA*. Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 155. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, wyniki w podziale na okres badań pierwotnych i fazy wydłużonej, *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019.*

Badanie	Oceniany parametr	APS, BEN Q8W + SoC	
		Badanie pierwotne^, Ekspozycja na lek = 37,83	Faza wydłużona^^, Ekspozycja na lek = 52,6
eozynofilia ≥ 150 komórek/µl			
Bourdin 2019	n/N (%)	3/73 (4,1%)	2/73 (2,7%)
	Częstość AEs/100 pacjentolat	7,93	3,80
populacja bezpieczeństwa			
FitzGerald 2019	n/N (%)	18/835 (2%)	8/835 (1%)
	Częstość AEs/100 pacjentolat	2,29	1,29

^ w publikacji *Bourdin 2019* analizowano dane z próby *ZONDA*, a w *FitzGerald 2019 SIROCCO* lub *CALIMA;*
^^ faza wydłużona obejmowała zarówno pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w badaniu *BORA* i terminowo zakończyli w nim udział, jak i tych, którzy zostali włączeni do badania *BORA* i w trakcie jego trwania przeszli do próby *MELTEMI*.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu AEs wynosił 4,1% w trakcie badania ZONDA, a w trakcie fazy wydłużonej spadł do 2,7%. Częstość AEs wynosiła 7,93 zdarzeń na 100 pacjentolat w trakcie badania *ZONDA* oraz 3,80 zdarzeń na 100 pacjentolat w czasie trwania oceny w fazie wydłużonej.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

AEs prowadzące do zakończenia leczenia w wyniku AEs odnotowano u 2% chorych w trakcie badań pierwotnych i u 1% w fazie wydłużonej. W ciągu roku częstość AEs wynosiła około 2 zdarzenia w trakcie prób pierwotnych, a w fazie wydłużonej – około 1 zdarzenia na rok.

8.5.2.3 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

8.5.2.3.1 Jakiekolwiek SAEs

Autorzy publikacji *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019* raportowali ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane u chorych w populacji FAS. W *Bourdin 2019* przedstawiono dane dotyczące AEs u co najmniej 2 pacjentów w każdej z grup, a w *FitzGerald 2019* – zdarzenia niepożądane raportowane u ≥ 1% pacjentów. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 156. Jakiekolwiek SAEs, *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019*.

Badanie	BEN Q8W + SoC, N = 31; Ekspozycja na lek = 49,78	
	n/N (%)	Częstość AEs/100 pacjentolat
eozynofilia ≥ 150 komórek/µl		
Bourdin 2019	8/31 (25,8%)	16,07
populacja bezpieczeństwa		
FitzGerald 2019	79/512 (15%)	7,52

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Odsetek jakichkolwiek ciężkich AEs w populacji FAS wynosił 25,8%, w ciągu roku raportowano około 16 takich zdarzeń.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

Odsetek jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych w populacji FAS wynosił 15%, częstość AEs wynosiła 7,52 zdarzeń na 100 pacjentolat.

8.5.2.3.2 Jakiekolwiek SAEs – ocena wyników z suplementów publikacji

W suplementach do publikacji *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019* przedstawiono dodatkowo ocenę SAEs, które raportowano u pacjentów w podziale na fazy badania, przeprowadzoną w populacjach FAS i APS. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 157. Jakiekolwiek SAEs, wyniki w podziale na okres badań pierwotnych i fazy wydłużonej, *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019.*

Badanie	Oceniany parametr	FAS, BEN Q8W + SoC		APS, BEN Q8W + SoC	
		Badanie pierwotne^ Ekspozycja na lek = 16,94	Faza wydłużona^^ Ekspozycja na lek = 32,85	Badanie pierwotne^ Ekspozycja na lek = 37,83	Faza wydłużona^^ Ekspozycja na lek = 52,6
eozynofilia ≥ 150 komórek/µl					
Bourdin 2019	n/N (%)	3/31 (9,7%)	6/31 (19,4%)	7/73 (9,6%)	9/73 (12,3%)
	Częstość SAEs/100 pacjentolat	17,71	18,27	18,50	17,11
populacja bezpieczeństwa					
FitzGerald 2019	n/N (%)	45/512 (9%)	53/512 (10%)	93/835 (11%)	58/835 (7%)
	Częstość SAEs/100 pacjentolat	8,62	10,01	11,85	9,37

^ w publikacji *Bourdin 2019* analizowano dane z próby *ZONDA*, a w *FitzGerald 2019 SIROCCO* lub *CALIMA;*
^^ faza wydłużona obejmowała zarówno pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w badaniu *BORA* i terminowo zakończyli w nim udział, jak i tych, którzy zostali włączeni do badania *BORA* i w trakcie jego trwania przeszli do próby *MELTEMI*.

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Jakiekolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane w populacji FAS raportowano u 9,7% chorych w okresie trwania próby *ZONDA* w porównaniu do 19,4% pacjentów w fazie wydłużonej. W ciągu roku w trakcie badania *ZONDA* częstość tych SAEs wynosiła prawie 17 zdarzeń, a w fazie wydłużonej 18 zdarzeń. W populacji APS SAEs raportowano u 9,6% chorych w trakcie badania *ZONDA* w porównaniu do 12,3% chorych włączonych do fazy wydłużonej, częstość SAEs wynosiła odpowiednio 18,50 zdarzeń na 100 pacjentolat i 17,11 zdarzeń na 100 pacjentolat.

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

W populacji FAS odsetek raportowanych SAEs był podobny w obu porównywanych grupach: 9% w trakcie badań pierwotnych i 10% w fazie wydłużonej. Częstość SAEs była niższa w okresie trwania badania pierwotnego i wynosiła niecałe 9 zdarzeń na rok w trakcie próby *SIROCCO* lub *CALIMA* w porównaniu do 10 zdarzeń w fazie wydłużonej. W populacji APS ciężkie SAEs raportowano u 11% chorych w trakcie badań pierwotnych i u 7% w okresie fazy wydłużonej, częstość SAEs wynosiła odpowiednio 11,85 zdarzeń na 100 pacjentolat w badaniach pierwotnych i 9,37 zdarzeń na 100 pacjentolat w fazie wydłużonej.

8.5.2.3.3 SAEs związane z leczeniem

W publikacji *FitzGerald 2019* raportowano dane dotyczące łącznie 10 pacjentów przyjmujących benralizumab, niezależnie od schematu leczenia, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane uznane przez badaczy jako prawdopodobnie powiązane z leczeniem. W odniesieniu do pacjentów przyjmujących schemat leczenia BEN Q8W + SoC, były to: rak prostaty, przewlekła choroba nerek, pogorszenie astmy (*worsening asthma*), ból stawów, ból w klatce piersiowej który nie wystąpił z przyczyn kardiologicznych oraz bakteryjne zapalenie płuc.

W publikacji *Bourdin 2019* badacze nie przedstawili danych dotyczących takich zdarzeń.

8.5.2.3.4 SAEs związane z zakażeniami

Autorzy *FitzGerald 2019* przedstawili osobno dane dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych powiązanych z występowaniem zakażeń – wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 158. SAEs związane z zakażeniami, *FitzGerald 2019.*

BEN Q8W + SoC, Ekspozycja na lek = 1051,11	
n/N (%)	Częstość AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa	
17/512 (3%)	1,62

Ciężkie zdarzenia niepożądane powiązane z zakażeniami odnotowano u 3% chorych otrzymujących benralizumab, częstość tych zdarzeń wynosiła 1,62 na 100 pacjentolat.

W publikacji *Bourdin 2019* nie raportowano takich SAEs.

8.5.2.3.5 Poszczególne SAEs

Autorzy *Bourdin 2019* przedstawili osobno informacje dotyczące ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych u pacjentów w populacji FAS. Dane dotyczące SAEs odnotowanych u co najmniej 2 pacjentów w każdej z grup przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 159. Poszczególne SAEs, raportowane u ≥ 2 pacjentów w każdej z grup, *Bourdin 2019.*

SAEs	BEN Q8W + SoC, Ekspozycja na lek = 49,78	
eozynofilia ≥ 150 komórek/µl		
zakażenie	n/N (%)	2/31 (6,5%)

SAEs	BEN Q8W + SoC, Ekspozycja na lek = 49,78	
	częstość AEs/100 pacjentolat	4,02
pogorszenie astmy	n/N (%)	1/31 (3,2%)
	częstość AEs/100 pacjentolat	2,01
reakcje w miejscu podania	n/N (%)	1/31 (3,2%)
	częstość AEs/100 pacjentolat	2,01
nadwrażliwość	n/N (%)	0/31 (0,0%)
	częstość AEs/100 pacjentolat	0 (0,0%)

Najczęściej jako SAEs raportowano zakażenia (u 6,5% chorych), zdarzenie to odnotowywano około 4 razy w ciągu roku.

Według danych przedstawionych w publikacji, jako najczęstsze ciężkie zakażenia raportowano zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc oraz bakteryjne zakażenie dróg moczowych (odnotowane po 1 (1,6%) przypadku w odniesieniu do każdego z wymienionych SAEs. Podobny odsetek ciężkich zakażeń niepożądanych raportowany był na koniec badania *ZONDA* jak i na koniec ocenianej fazy wydłużonej, odpowiednio u 1,6% pacjentów w trakcie *ZONDA* z częstością około 3 zdarzeń na 100 pacjentolat oraz odsetek 3,2% chorych w fazie wydłużonej, z częstością około 3 zdarzeń w ciągu roku. U żadnego z chorych nie odnotowano ciężkich zakażeń pasożytniczych, nadwrażliwości typu III oraz przerzutów nowotworu.

8.5.2.4 AEs prowadzące do zgonu

W publikacji *Bourdin 2019* nie przedstawiono informacji dotyczących zgonów w wyniku AEs u pacjentów z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl w populacji FAS.

Autorzy *FitzGerald 2019* raportowali osobno dane odnośnie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – przedstawia je poniższa tabela.

Tabela 160. AEs prowadzące do zgonu, *FitzGerald 2019.*

BEN Q8W + SoC, Ekspozycja na lek = 1051,11	
n/N (%)	Częstość AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa	
2/512 (< 1%)	0,19

Zgon w wyniku zdarzeń niepożądanych raportowano u 2 pacjentów otrzymujących benralizumab, częstość AEs wynosiła < 1 w ciągu roku.

8.5.2.4.1 AEs prowadzące do zgonu – ocena wyników z suplementów publikacji

W publikacji *FitzGerald 2019* przedstawiono w suplemencie dane dotyczące oceny AEs prowadzących zgonu w z wyszczególnieniem wyników z okresu badania pierwotnego i fazy wydłużonej. Przedstawiono jedynie wyniki w populacji APS ze względu na brak dostępności danych do analizy w populacji FAS. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 161. AEs prowadzące do zgonu, *FitzGerald 2019.*

Oceniany parametr	APS, BEN Q8W + SoC	
	Badanie pierwotne^, Ekspozycja na lek = 785,12	Faza wydłużona^^, Ekspozycja na lek = 619,00
	populacja bezpieczeństwa	
n/N (%)	3/835 (< 1%)	2/835 (< 1%)
Częstość AEs/100 pacjentolat	0,38	0,32

^ badanie *SIROCCO* lub *CALIMA;*
^^ faza wydłużona obejmowała zarówno pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w badaniu *BORA* i terminowo zakończyli w nim udział, jak i tych, którzy zostali włączeni do badania *BORA* i w trakcie jego trwania przeszli do próby *MELTEMI*.

W trakcie badań pierwotnych odnotowano 3 przypadki zgonów, częstość AEs wynosiła <1 zdarzenie na 100 pacjentolat. W trakcie fazy wydłużonej zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 2 pacjentów, częstość takich AEs wynosiła mniej niż 1 w ciągu roku.

W *Bourdin 2019* autorzy raportowali, że w populacji FAS odnotowano 2 przypadki zgonu w wyniku zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych benralizumabem w trakcie próby *ZONDA* oraz 1 przypadek zgonu chorego, który przyjmował placebo w próbie *ZONDA* i został włączony do grupy BEN Q8W + SoC w badaniu *BORA*.

8.5.2.5 Reakcje w miejscu podania

Autorzy *FitzGerald 2019* przedstawili osobno dane dotyczące reakcji w miejscu podania leku – zamieszczono je w poniższej tabeli.

Tabela 162. Reakcje w miejscu podania, *FitzGerald 2019.*

BEN Q8W + SoC, Ekspozycja na lek = 1051,11	
n/N (%)	Częstość AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa	
20/512 (4%)	1,90

Reakcje w miejscu podania produktu leczniczego benralizumab wystąpiły u 4% pacjentów przyjmujących leczenie, częstość AEs wynosiła około 2 zdarzeń w ciągu roku.

W publikacji *Bourdin 2019* nie podano informacji odnośnie reakcji w miejscu podania leku.

8.5.2.6 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością

Autorzy *Bourdin 2019* podali, że w trakcie badania *ZONDA* (w populacji APS) odnotowano jeden przypadek lekkiej (*mild*) reakcji ogólnoustrojowej związanej z nadwrażliwością, objawiającą się alergicznym zapaleniem skóry w miejscu podania leku, co doprowadziło do przerwania leczenia u tego pacjenta. W populacji FAS nie odnotowano żadnych przypadków reakcji ogólnoustrojowej związanej z nadwrażliwością.

W *FitzGerald 2019* raportowano dane dotyczące reakcji ogólnoustrojowych związanych z nadwrażliwością – przedstawia je tabela poniżej.

Tabela 163. AEs związane z nadwrażliwością, badanie *FitzGerald 2019.*

BEN Q8W + SoC, Ekspozycja na lek = 1051,11	
n/N (%)	Częstość AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa	
19/512 (4%)	1,81

Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością na produkt leczniczy wystąpiły u 4% pacjentów przyjmujących leczenie, częstość AEs wynosiła 1,81 zdarzeń na 100 pacjentolat.

8.5.2.7 Immunogenność

W publikacji *FitzGerald 2019* przedstawiono osobno dane na temat liczby chorych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko benralizumabowi. Wyniki raportowano w poniższej tabeli.

Tabela 164. Immunogenność benralizumabu, *FitzGerald 2019.*

Wynik testu na obecność przeciwciał		BEN Q8W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa		
dowolny wynik dodatni testów na obecność przeciwciał[1]		87/512 (17%)
wynik dodatni w trakcie trwania badania u pacjentów, u których wyjściowo uzyskiwano wynik ujemny lub brak wyniku[2]		77/512 (15%)
nowo uzyskany wynik dodatni na stałą obecność przeciwciał u pacjentów, u których wyjściowo uzyskiwano wynik ujemny lub brak wyniku (*newly anti-drug antibody–persistently positive*)[3, 4]		54/512 (11%)
wynik dodatni, wskazujący na stałą obecność przeciwciał (*stable anti-drug antibody–persistently-positive*)[3, 5]		35/512 (7%)
wynik przejściowo dodatni (*antibody–transiently-positive*) [2, 6]		38/512 (7%)
wynik dodatni, wykazujący obecność przeciwciał neutralizujących (*antibody–neutralizing-positive*)[1]		64/512 (13%)
wynik dodatni uzyskany w trakcie bieżącej wizyty lub wcześniej:	▪ pod koniec pierwotnego badania[7]	79/512 (15%)
	▪ w 56. tygodniu fazy wydłużonej	87/512 (17%)
AER względem wyniku na obecność przeciwciał przeciw lekowi, n, całkowity okres obserwacji (*total follow-up*) [lata], AER (95% CI)	▪ wynik dodatni	87, 177,4 AER = 0,55 (0,45; 0,67)
	▪ wynik ujemny	425, 873,7 AER = 0,60 (0,55; 0,65)

1 ocena na podstawie chorych z jakimkolwiek dostępnym wynikiem testu na obecność przeciwciał;
2 oceniane u pacjentów z ≥ 1 dostępnym wynikiem testu przeprowadzonego po rozpoczęciu badania;
3 oceniane u pacjentów z dostępnym wynikiem wyjściowym i ≥ 1 wynikiem testu przeprowadzonego po rozpoczęciu badania;
4 nowo uzyskany wynik dodatni u pacjenta definiowano jako wynik ujemny w ocenie wyjściowej oraz wynik dodatni w następnych ≥ 2 ocenach (z przerwą pomiędzy pierwszą i ostatnią oceną, w których stwierdzono wynik dodatni ≥ 16 tygodni) lub wynik dodatni w ostatniej przeprowadzonej ocenie;
5 stały wynik dodatni (*stable anti-drug antibody–persistent-positive*) definiowano u pacjentów, u których otrzymano wynik dodatni w ocenie wyjściowej oraz w ≥ 2 ocenach po rozpoczęciu badania (z przerwą pomiędzy pierwszą i ostatnią oceną, w których stwierdzono wynik dodatni ≥ 16 tygodni);
6 wynik przejściowo dodatni definiowano u pacjentów z uzyskanym ≥ 1 wynikiem dodatnim po rozpoczęciu badania, którzy nie spełnili warunków zakwalifikowania do chorych z nowo uzyskanym wynikiem dodatnim na stałą obecność przeciwciał lub pacjentów z wynikiem dodatnim, wskazującym na stałą obecność przeciwciał;
7 ocena przeprowadzona w 48. tygodniu badania *SIROCCO* lub 56. Tygodniu próby *CALIMA;*
AER roczna częstość występowania zaostrzeń objawów astmy (*annual asthma exacerbation rate*).

Jakikolwiek dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciw benralizumabowi raportowano u 17% leczonych pacjentów. Stałą obecność przeciwciał stwierdzono u 7% chorych. U takiego samego odsetka chorych (7%) raportowano wynik przejściowo dodatni na obecność przeciwciał. Obecność przeciwciał nie wpływała na roczną częstość zaostrzeń astmy, która wyniosłą 0,55 (95% CI: 0,45; 0,67) wśród osób z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko lekowi, oraz 0,60 (95% CI: 0,55; 0,65) w śród osób z wynikiem ujemnym.

Wyniki analizy dotyczącej immunogenności benralizumabu po dodatkowym roku leczenia są podobne do wyników otrzymanych po zakończeniu badań pierwotnych, w których brali udział ci pacjenci.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

8.5.2.8 Poszczególne AEs

W publikacji *Bourdin 2019* raportowano poszczególne AEs, odnotowane u co najmniej 5 pacjentów przyjmujących benralizumab, a w *FitzGerald 2019* – poszczególne AEs raportowane u co najmniej 5% pacjentów. Dane oceniano w populacji FAS, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy wzięli udział w próbach pierwotnych, przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w badaniu *BORA* i nie przeszli do próby *MELTEMI*. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 165. Poszczególne AEs raportowane u ≥ 5 pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl w *Bourdin 2019* i u ≥ 5% pacjentów w *FitzGerald 2019*.

AEs	BEN Q8W + SoC, N = 31, Ekspozycja na lek = 49,78	
	n (%)	Częstość AEs/100 pacjentolat
eozynofilia ≥ 150 komórek/µl (*Bourdin 2019*)		
wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	12 (38,7%)	24,10
zapalenie oskrzeli	9 (29,0%)	18,08
zapalenie zatok	3 (9,7%)	6,03
bakteryjne zapalenie oskrzeli	2 (6,5%)	4,02
zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (12,9%)	8,03
zaostrzenie objawów astmy	6 (19,4%)	12,05
ból stawów	1 (3,2%)	2,01
ból głowy	4 (12,9%)	8,03
populacja bezpieczeństwa (*FitzGerald 2019*)		
wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	137 (27%)	13,03
zakażenie górnych dróg oddechowych	67 (13%)	6,37
zapalenie oskrzeli	66 (13%)	6,28
zapalenie zatok	35 (7%)	3,33
grypa	28 (6%)	2,66
zapalenie gardła	28 (6%)	2,66
ostre zapalenie zatok	34 (7%)	3,23
nieżyt nosa	31 (6%)	2,95

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane dotyczyły układu oddechowego, były to: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (raportowane u 38,7% pacjentów z częstością około 24 zdarzeń w ciągu roku) oraz zapalenie oskrzeli (u 29,0% chorych, z częstością około 18 w ciągu roku).

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Chorzy w całej populacji bezpieczeństwa

Poszczególne zdarzenia niepożądane najczęściej dotyczyły układu oddechowego, były to: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, które odnotowano u 27% pacjentów (częstość AEs wynosiła 13,03 zdarzeń na 100 pacjentolat), zakażenie górnych dróg oddechowych (odnotowane u 13% chorych, z częstością około 6 zdarzeń w ciągu roku) oraz zapalenie oskrzeli (raportowane u 13% pacjentów, częstość AEs wynosił 6,37 zdarzeń na 100 pacjentolat).

9 Benralizumab vs omalizumab – porównanie pośrednie

9.1 Zakres analiz

W ramach porównania pośredniego, zaplanowano porównanie benralizumabu z omalizumabem przez wspólny komparator, którym była standardowa terapia ciężkiej astmy (SoC), stosowana przez ocenianych pacjentów (w ramach badań, w celu utrzymania zaślepienia, tam gdzie je stosowano, chorzy otrzymywali również placebo). W porównaniu pośrednim przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej leczenia, w zakresie wybranych punktów końcowych, które oceniano zarówno po stronie benralizumabu, jak i po stronie omalizumabu: rocznej częstości zaostrzeń astmy (w tym zaostrzeń wymagających hospitalizacji), zmiany wartości parametru czynności płuc FEV_1, zmiany wyniku kwestionariusza ACQ-6, zmian wyniku kwestionariusza AQLQ (ocena jakości życia) oraz oceny zużycia doustnych glikokortykosteroidów: procentowego zmniejszenia dawki w stosunku do wyjściowej, oraz odsetka pacjentów którzy mogli zrezygnować z terapii doustnymi glikokortykosteroidami. W ramach porównania bezpieczeństwa obu schematów, zaplanowano ocenę ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych: jakichkolwiek AEs, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, AEs prowadzących do zakończenia leczenia, oraz ryzyka zgonu. Charakterystyka Produktu Leczniczego dla benralizumabu wskazuje jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ból głowy oraz zapalenie gardła, natomiast dla omalizumabu – ból głowy oraz reakcje w miejscu iniekcji. W związku z tym, w porównaniu pośrednim bezpieczeństwa uwzględniono również te trzy zdarzenia niepożądane.

Porównanie pośrednie zaplanowano dla populacji chorych, którzy jednocześnie kwalifikowaliby się do terapii benralizumabem oraz omalizumabem, o nachodzących się fenotypach astmy eozynofilowej i alergicznej, ale taką podgrupę chorych wyróżniono jedynie po stronie benralizumabu, w publikacji *Chipps 2018*. Po stronie omalizumabu wykorzystywano dane z włączonych dla tego leku badań: *Chanez 2010*, *ETOPA* (*Ayres 2004*, *Niven 2008*), *EXALT* (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*), *EXTRA* (*Hanania 2011*, *Hanania 2013*), *INNOVATE* (*Humbert 2005*, *Humbert 2008*), *QUALITX* (*Rubin 2012*) oraz *Li 2020* (*Li 2016*, *Li 2020*). Gdy była taka możliwość, wykonywano metaanalizę danych, w pozostałych przypadkach wykorzystywano dane z pojedynczych prób.

Po stronie omalizumabu, dostępne dane w większości dotyczyły całej populacji kwalifikującej się do leczenia omalizumabem – odnaleziono co prawda publikację *Siergiejko 2011*, prezentującą dodatkowe wyniki do badania *EXALT* w populacji chorych otrzymujących wyjściowo OCS, jednak w porównaniu pośrednim udało się wykorzystać jedynie informacje odnośnie zmian zużycia OCS z tej publikacji.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Dodatkowo, analiza w publikacji *Chipps 2018* została przedstawiona w całej ocenianej populacji oraz w podgrupie chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, która była bardziej zbliżona do poszukiwanej populacji docelowej – ale nie wyróżniono wyników dla chorych stosujących wyjściowo OCS. Z kolei, udostępnione przez Podmiot Odpowiedzialny dodatkowe analizy badań *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* oraz *ANDHI* pozwoliły na analizę skuteczności benralizumabu bezpośrednio w poszukiwanej populacji docelowej, czyli dorosłych chorych, otrzymujących wysokie dawki ICS/LABA, z wyjściową eozynofilią wynoszącą ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymujących doustne glikokortykosteroidy. W związku z tym, zaplanowano kilka wariantów porównania pośredniego:

- analiza w której po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla szerszej populacji (kwalifikującej się do leczenia benralizumabem bez względu na kwalifikację do terapii omalizumabem), w podgrupie chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl stosujących wyjściowo OCS – w ramach tego wariantu, korzystano z nieopublikowanych analiz dla badań *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA* oraz *ANDHI*, dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny;
- analiza w której po stronie benralizumabu po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla populacji < 300 komórek/µl, która otrzymywała wyjściowo OCS (dane z publikacji *Bleecker 2018*, analiza badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*);
- analiza w której po stronie benralizumabu wykorzystano dane z publikacji *Chipps 2018*, dla chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (niezależnie od stosowanych wyjściowo OCS);
- analiza w której po stronie benralizumabu wykorzystano dane z publikacji *Chipps 2018*, dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w tej publikacji (niezależnie od stosowanych wyjściowo OCS).

W każdym z tych wariantów, po stronie omalizumabu wykorzystywano dane z włączonych dla tego leku badań – gdy była taka możliwość, wykonywano metaanalizę danych, w pozostałych przypadkach wykorzystywano dane z pojedynczych prób. Zarówno dane wyjściowe wykorzystane z tych badań, jak również wyniki poszczególnych metaanaliz oraz ich szczegóły były już dokładnie opisywane w ramach wcześniejszego raportu dla mepolizumabu (wykonanego również przez zespół analityków przygotowujących niniejszy raport), który obecnie jest dostępny na stronach internetowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AKL Nucala 2016*), dlatego (z uwagi na objętość prezentowanych danych), nie zostały tutaj ponownie przytoczone, a poprzedni raport może służyć jako referencja dla tych wyników. Jedyne nowe metaanalizy, jakie przeprowadzono, to analizy dla zmian wyniku ACQ oraz AQLQ, gdzie dodatkowo uwzględniono nowo zidentyfikowane badanie *Li 2020* – dane wejściowe z tego badania,

wykorzystane w obliczeniach, przedstawiono w tabeli z charakterystyką tego badania, zamieszczoną w załączniku do niniejszej analizy (analogiczne tabele z danymi wyjściowymi przedstawiono również dla pozostałych badań dotyczących omalizumabu, opisywanych w ramach porównania pośredniego).

W ramach porównania pośredniego zaplanowano ocenę zmian wyniku kwestionariusza ACQ-6 (skrócona, 6-elementowa wersja), który był wykorzystywany w badaniach po stronie benralizumabu. Jednak w dwóch badaniach po stronie omalizumabu, które oceniały wynik kwestionariusza ACQ (*EXALT* oraz *Li 2020*), wykorzystano podstawową, 7-elementową wersję tego kwestionariusza, zamiast skróconej, 6-elementowej wersji. Niemniej jednak, obie wersje są ze sobą bardzo silnie skorelowane i dają zgodne wyniki (*Wyrwich 2011*), dlatego zdecydowano się wykonać porównanie pośrednie, biorąc pod uwagę możliwość ewentualnych ograniczeń uzyskanych wyników.

W obliczeniach porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera, której szczegóły przedstawiono w rozdziale opisującym metody statystyczne. W rozdziałach poniżej podsumowano informacje odnośnie analizy prowadzonej w publikacji *Chipps 2018*, a także dane dotyczące badań włączonych do oceny po stronie omalizumabu. Zestawiono również charakterystyki pacjentów uwzględnionych w próbach włączonych do porównania pośredniego (z wyjątkiem publikacji *FitzGerald 2018*, gdzie nie przedstawiono osobno charakterystyk wyjściowych pacjentów dla podgrupy chorych z eozynofilią > 150 komórek/µl).

W dalszych rozdziałach podsumowano wyniki przeprowadzonych porównań. W ramach oceny heterogeniczności badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim, zestawiono metodykę badań, ich kryteria włączenia/wykluczenia, charakterystykę wyjściową pacjentów oraz informacje o stosowanych procedurach. Z uwagi na fakt, że badania *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA* oraz *ANDHI* zostały już szczegółowo opisane w poszczególnych częściach niniejszego raportu, po stronie benralizumabu zestawiono głównie dane specyficzne dla publikacji *Chipps 2018* – wyjątek zrobiono w zestawieniu wyjściowej charakterystyki pacjentów, gdzie dla porównania zestawiono również nieopublikowane dane dotyczące populacji chorych z eozynofilią 150-350 komórek/µl, stosujących OCS z badań *SIROCCO/CALIMA* oraz *ANDHI*.

9.2 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 publikację: *Chipps 2018*, w której oceniano efekty leczenia benralizumabem w populacji pacjentów z ciężką astmą alergiczną kwalifikujących się do leczenia omalizumabem, tj. u których stwierdzono atopię w teście Phadiatop oraz u

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

których poziom IgE w surowicy zawierał się w przedziale 30-700 kU/l. Była to dodatkowa analiza przeprowadzona w połączonej populacji pacjentów badań *CALIMA* i *SIROCCO*. Zaznaczyć należy, że z uwagi na kryteria miana przeciwciał IgE, populacja chorych przedstawiona w publikacji *Chipps 2018* nie obejmowała pacjentów z wyższym mianem przeciwciał IgE, podczas gdy w obecnym programie lekowym wskazuję się IgE w zakresie 30-1500 IU/ml jako kryterium umożliwiające terapię omalizumabem – wydaje się jednak, że w przypadku wyższych wartości IgE preferencyjnym będzie zastosowanie omalizumabu, podobnie jak w przypadku wyższej eozynofilii, preferowane będzie zastosowanie benralizumabu lub mepolizumabu, z uwagi na specyficzne mechanizmy działania tych leków. Niemniej jednak, w podgrupie z niższą eozynofilią wybór preferowanego leku może nie być tak jednoznaczny, w związku z czym podgrupa opisana w publikacji *Chipps 2018* może lepiej odzwierciedlać populację, gdzie benralizumab oraz omalizumab mogą być stosowane zamiennie, a zatem może lepiej odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej.

Szczegóły odnośnie metodyki wymienionych badań przedstawiono w rozdziale dotyczącym włączonych badań z randomizacją (rozdział 6). W skrócie, były to wieloośrodkowe badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których pacjentów losowo przydzielano do jednej z 3 grup: otrzymujących benralizumab podawany co 4 tygodnie (BEN Q4W + SoC), benralizumab podawany co 8 tygodni (BEN Q8W + SoC) lub placebo (PBO + SoC). W każdej z grup chorzy stosowali dodatkowe leczenie kontrolujące astmę, w tym wziewne glikokortykosteroidy oraz leki z grupy długo działających β_2-agonistów. Celem była ocena wyższości benralizumabu nad placebo w zakresie przyjętych punktów końcowych, głównego: rocznej częstości zaostrzeń astmy, dodatkowych głównych: wskaźnika FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela i wyniku łącznej oceny objawów astmy oraz pozostałych, w tym m. in. wyniki w kwestionariuszach ACQ-6 i AQLQ.

W analizie *Chipps 2018* uwzględniono pacjentów z badań *CALIMA* i *SIROCCO* leczonych wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów (odpowiednik dawki co najmniej 500 mg flutykazonu dziennie) i długo działającymi β_2-agonistami. W jednej z analiz oceniono efektywność benralizumabu w populacji pacjentów spełniających i niespełniających kryteriów włączenia: poziom IgE w surowicy 30-700 kU/l, atopia stwierdzona przy użyciu testu Phadiatop i wyjściowa masa ciała 30-150 kg. Wykluczani byli pacjenci:

- z masą ciała > 60 kg i poziomem IgE w surowicy 600-700 kU/l;
- z masą ciała > 70 kg i poziomem IgE w surowicy 500-600 kU/l;

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

- z masą ciała > 90 kg i poziomem IgE w surowicy 300-500 kU/l.

W drugiej z analiz uwzględniono wysoki i niski poziom IgE w surowicy (odpowiednio ≥ 150 kU/l i < 150 kU/l, wartości wybrane *post hoc*) oraz obecność lub brak stwierdzonej atopii.

Punktami końcowymi uwzględnionymi w analizie była roczna częstość zaostrzeń astmy oraz wartość wskaźnika FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (definicje punktów końcowych opisano w rozdziale opisującym skuteczność benralizumabu we włączonych badaniach z randomizacji).

W celu uwzględnienia stratyfikacji 2:1 (pacjenci z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300 i < 300/µl) zastosowanej przy rekrutacji do badań *CALIMA* i *SIROCCO* użyto metody przeważenia (*reweighted*) podgrupy z liczbą eozynofili we krwi < 300/µl używając proporcji pacjentów z wyjściową liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl do tych z liczbą < 300/µl.

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu u chorych z ciężką astmą, niekontrolowaną pomimo optymalnego leczenia standardowego (SoC, z ang. *standard of care*), uwzględniono 7 badań klinicznych, opisanych w 11 publikacjach, które ostatecznie zostały włączone do niniejszej analizy w ramach porównania pośredniego: *Chanez 2010*, *ETOPA* (*Ayres 2004*, *Niven 2008*), *EXALT* (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*), *EXTRA* (*Hanania 2011*, *Hanania 2013*), *INNOVATE* (*Humbert 2005*, *Humbert 2008*), *QUALITX* (*Rubin 2012*) oraz *Li 2020 (Li 2016, Li 2020)*. Odnalezione badania uwzględniały chorych odpowiadających wskazaniu do stosowania omalizumabu, zgodnie z aktualnym programem lekowym, przy czym w badaniu *ETOPA* chorzy ci stanowili 53% populacji ogółem i zostali opisani w publikacji *Niven 2008*; w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dla populacji ogółem tego badania, jako że 47% pacjentów odznaczało się umiarkowaną astmą alergiczną. Ponadto w próbie *EXALT* wyróżniono podgrupę pacjentów, którzy wyjściowo wymagali stosowania doustnych kortykosteroidów, dane na ich temat przedstawiono w publikacji *Siergiejko 2011*. W publikacji *Li 2020* przedstawiono analizę post-hoc do badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo omalizumabu w populacji chińskich chorych na umiarkowaną do ciężkiej astmę (główna publikacja – *Li 2016*) – w ramach tej analizy, przedstawiono wyniki w podziale na ciężkość astmy (dostępne wyniki dotyczyły kwestionariuszy AQLQ oraz ACQ).

We wszystkich badaniach oceniano porównanie omalizumabu dodanego do standardowego leczenia przeciwastmatycznego z samą terapią przeciwastmatyczną, którą prowadzono zgodnie z uznanymi wytycznymi klinicznymi. Dodatkowo w badaniach *Chanez 2010*, *EXTRA, INNOVATE* oraz *Li 2020* w grupach kontrolnych zastosowano placebo celem podwójnego zaślepienia chorych i badaczy. W poszczególnych

próbach weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) schematu terapii z udziałem omalizumabu nad kontrolnym schematem leczenia we wpływie na ocenę głównego punktu końcowego – częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (*EXTRA*, *INNOVATE*), zdarzeń związanych z astmą (*ETOPA*), trwałej odpowiedzi na leczenie (*EXALT*) oraz jakości życia (*QUALITX*) lub ekspresji receptorów FcεRI na komórkach bazofili i komórek pDC2 we krwi (*Chanez 2010*).

Szczegóły dotyczące metodyki opisywanych badań oraz analizy *Chipps 2018* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 166. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania efektywności klinicznej benralizumabu i omalizumabu.

Badanie	Rodzaj hipotezy	Klasyfikacja AOTMiT/ skala Jadad	Okres obserwacji	Liczebność grup†	Ocena mocy statystycznej	Rodzaj analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Badania oceniające omalizumab								
Chanez 2010	wyższości (superiority)	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	16 tyg. leczenia	20 vs 11	tak	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – pop. mITT	6 (Francja)	Novartis
ETOPA (*Ayres 2004*, *Niven 2008*)	*superiority*	IIA/ 1 (R1; B0; W0)	52 tyg. leczenia	206 vs 106; ciężka astma: 115 vs 49^	bd.	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – pop. ITT#	49 (5 krajów europejskich)	*Novartis*
EXALT (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*)	*superiority*	IIA/ 3 (R2; B0; W1)	32 tyg. leczenia	272 vs 128	tak	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – pop. mITT (zgodnie z leczeniem)	106 (14 krajów, 3 ośrodki w Polsce)	*Novartis*
EXTRA (*Hanania 2011*, *Hanania 2013*)	*superiority*	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	48 tyg. leczenia	427 vs 423	tak	ocena skuteczności i bezpieczeństwa (zgodnie z leczeniem) – pop. mITT	197 (193 w USA, 4 w Kanadzie)	*Genentech* i *Novartis*
INNOVATE (*Humbert 2005*)	*superiority*	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	28 tyg. leczenia + 16 tyg. obserwacji	209 vs 210	bd.	ocena skuteczności – pop. pITT; ocena bezpieczeństwa – pop. mITT	108 (14 krajów)	*Novartis*
QUALITX (*Rubin 2012*)	*superiority*	IIA/ 2 (R1; B0; W1)	20 tyg. leczenia	78 vs 38	bd.	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – pop. ITT	wieloośrodkowe (Brazylia)	*Novartis*
Li 2020 (Li 2016, Li 2020)	*superiority*	IIA/ 4 (R1; B2; W1)	24 tygodnie leczenia	308 vs 308 Astma ciężka: 145 vs 143^	bd.	Ocena skuteczności - pop. ITT	42 (Chiny)	*Novartis*

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Rodzaj hipotezy	Klasyfikacja AOTMiT/ skala Jadad	Okres obserwacji	Liczebność grup†	Ocena mocy statystycznej	Rodzaj analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
						Ocena bezpieczeństwa (zgodnie z leczeniem)		
Badania oceniające benralizumab								
*Chipps 2018 (*dodatkowa analiza do badań *CALIMA* oraz *SIROCCO)*	*superiority*	*CALIMA* i *SIROCCO*: IIA/ 5 (R2, B2, W1)	*CALIMA*: 56 tygodni *SIROCCO*: maks. 48 tygodni	297 vs 271	tak	ocena skuteczności – pop. mITT	*CALIMA*: 303 (11 krajów, w tym Polska)[&] *SIROCCO*: 374 (17 krajów, w tym Polska)[&]	*AstraZeneca* i *Kyowa Hakko Kirin*

mITT - zmodyfikowana populacja ITT (ang. *modified intention to treat*) – w badaniu *EXALT*: chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę przypisanej interwencji, z dostępnymi danymi po rozpoczęciu leczenia (zgodnie z otrzymywanym leczeniem w *EXALT*), w badaniach *EXTRA* i *INNOVATE* (wyłącznie ocena bezpieczeństwa) chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę przypisanej interwencji, w analizie *Chipps 2018* – populacja pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej terapii; pITT - populacja uwzględniona w ocenie skuteczności klinicznej (ang. *primary intention to treat*): chorzy poddani randomizacji po zmianie protokołu uwzględniającej wytyczne GINA z 2004 roku (wprowadzonej na polecenie Europejskiego Komitetu ds. Produktów Leczniczych; w stosunku do zmienionej wersji protokołu, pierwotna wersja pozwalała na rekrutację pacjentów bezpośrednio po hospitalizacji, wprowadzanie zmian w dawkowaniu leków przeciwastmatycznych [w tym ICS i długo działające β_2-mimetyki], a także wykluczała konieczność przeprowadzenia wstępnej fazy badania, a wysokie dawki ICS definiowała jako ≥ 800 µg/dzień dipropionianu beklometazonu i ≥ 400 µg/dzień flutykazonu;

† w badaniach oceniających omalizumab liczebność grup przedstawiono według schematu: omalizumab + SoC vs SoC ± PBO, a w analizie *Chipps 2018*: BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC;

^ podgrupy chorych uwzględnionych w niniejszej analizie, opisane w publikacji *Niven 2008* w przypadku badania *ETOPA*, oraz w publikacji *Li 2020* w przypadku badania *Li 2020*;

w badaniu podano jedynie, że wszystkie analizy wykonywano zgodnie z intencją leczenia (ITT, z ang. *intention to treat*), co najczęściej oznacza chorych poddanych randomizacji; wiadomo również, że w ocenie zdarzeń związanych z astmą (główny punkt końcowy) uwzględniono 191 chorych w grupie omalizumabu i 89 w grupie kontrolnej;

& dane dla pełnej populacji badań *CALIMA* i *SIROCCO*.

Większość badań przeprowadzono w wielu ośrodkach na całym świecie. W przypadku badań oceniających omalizumab okres leczenia wynosił od 16 do 52 tygodni (w ramach fazy z randomizacją); w próbie *INNOVATE* po zakończeniu terapii zastosowano 16-tygodniową obserwację chorych (w publikacji *Humbert 2005* nie przedstawiono wyników z tego okresu). W badaniach *CALIMA* i *SIROCCO*, oceniających benralizumab, okres leczenia wynosił odpowiednio 56 i 48 tygodnie, po którym następował dodatkowy okres obserwacji, trwający odpowiednio 4 i 8 tygodni.

W badaniach *INNOVATE* oraz *Li 2020* właściwy etap z randomizacją poprzedzono fazą wstępną, w trakcie której optymalizowano dotychczasową terapię celem uzyskania najlepszej kontroli choroby. Z kolei w próbie *EXALT* faza wstępna miała na celu wprowadzenie leczenia 4. stopnia według wytycznych GINA z 2004 roku u wszystkich chorych, przy czym w dalszym ciągu musieli oni wykazywać niewystarczającą kontrolę choroby, pomimo przyjmowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS, z ang. *inhaled corticosteroids*) i długo działających β_2-mimetyków (LABA, z ang. *long acting beta agonists*). W próbie *EXTRA* w fazie wstępnej nie modyfikowano leczenia wysokimi dawkami ICS i LABA – chorzy

pozostawali w niej do czasu stwierdzenia w dwóch kolejnych tygodniach niewystarczającej kontroli objawów astmy, co stanowiło kryterium kwalifikacji do procesu randomizacji. Dodatkowy etap przed główną fazą z randomizacją występował także w badaniach oceniających efektywność benralizumabu, po wstępnej rekrutacji opartej o kryteria włączenia pacjenci przechodzili do etapu skryningu/*run-in* trwającego co najmniej 2 tygodnie, w trakcie którego oceniane było spełnianie odpowiednich kryteriów selekcji. Szczegóły dotyczące poszczególnych etapów badań włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu zawiera tabela poniżej.

Tabela 167. Opis poszczególnych faz badań włączonych do porównania efektywności klinicznej benralizumabu i omalizumabu

Badanie	Skryning	Faza wstępna	Główna faza z randomizacją	Dodatkowa obserwacja
Badania oceniające omalizumab				
Chanez 2010	obecny	-	16 tyg.	-
ETOPA	4 tyg.	-	52 tyg.	-
EXALT	7 dni	8 tyg.	32 tyg.	-
EXTRA	obecny	2-4 tyg.	48 tyg.	-
INNOVATE	7 dni	8 tyg.	28 tyg.	16 tyg.
QUALITX	obecny	-	20 tyg.	-
Li 2020	obecny	do 6 tygodni (2 tyg. optymalizacja leczenia + 4 tyg. fazy *run-in*)	24 tyg.	-
Badania oceniające benralizumabu (*Chipps 2018*)				
CALIMA	2 tyg.	-	56 tyg.	4 tyg.
SIROCCO	2 tyg.	-	48 tyg.	8 tyg.

Badania, w których zastosowano podwójne zaślepienie: *Chanez 2010*, *EXTRA*, *INNOVATE*, oraz badania oceniające benralizumab (*CALIMA* i *SIROCCO*) charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, 5/5 punktów w skali Jadad. Z kolei próba *Li 2020* otrzymała 4/5 punktów, z uwagi na brak wystarczającego opisu procesu randomizacji. Pozostałe badania, z uwagi na brak zaślepienia, odznaczały się niższą jakością – próba *EXALT* uzyskała 3 punkty, badanie *QUALITX* z powodu braku opisu procesu randomizacji miało dodatkowo obniżoną ocenę do 2 punktów, a *ETOPA* uzyskała 1 punkt, ponieważ nie przedstawiono w niej również opisu przepływu chorych. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 168. Wynik oceny jakości badań włączonych do oceny porównania efektywności benralizumabu i omalizumab według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
Badania oceniające omalizumab					
Chanez 2010	tak	centralna, w stosunku 2:1; czynnik stratyfikacji: ośrodek	podwójne	roztwór soli fizjologicznej (placebo), podawany z taką samą częstością i w tej samej objętości jak omalizumab	tak
ETOPA	tak	w stosunku 2:1 do OMA/SoC:SoC; nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji	brak	nd.	nie
EXALT	tak	przy użyciu losowo generowanych liczb (interaktywny system głosowy), czynnik stratyfikacji: stosowanie terapii podtrzymującej OCS (tak vs nie)	brak	nd.	tak
EXTRA	tak	hierarchiczna, dynamiczna randomizacja (interaktywny system głosowy), czynniki stratyfikacji: wyjściowe charakterystyki chorych, schematy dawkowania interwencji, wyjściowa terapia astmy^, ośrodek kliniczny	podwójne	dopasowane placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia	tak
INNOVATE	tak	w stosunku 1:1; czynniki stratyfikacji: kraj pochodzenia, rodzaj dodatkowej terapii przeciwastmatycznej^^	podwójne	dopasowane placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia	tak
QUALITX	tak	w stosunku 2:1 do OMA/SoC:SoC; nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji	brak	nd.	tak
Li 2020	tak	W stosunku 1:1 do OMA/SoC:SoC	podwójne	dopasowane placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia	
Badania oceniające benralizumabu (analiza *Chipps 2018*)					
CALIMA	tak	Randomizacja 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku < 18 lat) przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego, stratyfikowana względem stosowanej dawki wziewnych glikokortykosteroidów (wysoka lub umiarkowana), regionu geograficznego, grupy wiekowej (osoby dorosłe lub młodzież) i wyjściowej liczby eozynofili we krwi obwodowej (< 300/µl vs ≥ 300/µl)	podwójne	W obu badaniach zaślepienie obejmowało pacjentów, badaczy zaangażowanych w ich leczenie i kliniczną ocenę oraz personel *AstraZeneca* zaangażowany w badanie. Przełamanie zaślepienia było możliwe jedynie w przypadku wystąpienia nagłej sytuacji związanej z niebezpieczeństwem pacjenta wymagającej wiedzy o przyjmowanym preparacie lub wystąpienia niespodziewanych ciężkich zdarzeń niepożądanych	tak
SIROCCO	tak	Randomizacja 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku < 18 lat) przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego, stratyfikowana względem grupy wiekowej	podwójne		tak

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
		(osoby dorosłe lub młodzież), kraju (tylko dorośli) lub regionu (tylko młodzież: w lub poza Unią Europejską) i wyjściowej liczby eozynofili we krwi (stratyfikacja 2:1 dla liczby ≥ 300/µl i < 300/µl)		potencjalnie wymagających raportowania do odpowiednich instytucji.	

Wynik oceny włączonych badań w narzędziu ROB 2 opisano w tabeli poniżej (wyniki oceny badań *CALIMA* i *SIROCCO* zostały przedstawione w odpowiednim rozdziale dotyczącym włączonych badań z randomizacją).

Tabela 169 Ocena ryzyka błędu systematycznego dla najistotniejszych punktów końcowych w badaniach *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *INNOVATE* i *QUALITX*.

Badanie	Punkt końcowy	Ocena ryzyka błędu systematycznego w zakresie poszczególnych domen					Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego
		Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane dla punktu końcowego	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	
Chanez 2010	bezpieczeństwo						
ETOPA	zaostrzenia#						
	AQLQ						
EXALT	zaostrzenia#						
	$FEV_1$$						
	ACQ						
	zużycie OCS						
EXTRA	AQLQ						
INNOVATE	zaostrzenia#						
	AQLQ						
QUALITX	$FEV_1$$						
	AQLQ						
Li 2020	ACQ						
	AQLQ						

Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko średnie, kolor czerwony – ryzyko wysokie;
roczna częstość zaostrzeń astmy (AER);
$ zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela;

Do oszacowania ryzyka pojawienia się błędów systematycznych wybrano punkty końcowe możliwe do oceny w porównaniu pośrednim benralizumabu (wyników pochodzących z analizy *Chipps 2018*) i omalizumabu: roczną częstość zaostrzeń astmy, wynik w kwestionariuszu ACQ, wynik w kwestionariuszu

AQLQ, zmianę wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela oraz ocenę zużycia OCS. W przypadku próby *Chanez 2010*, z której wykorzystywano jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa, wybrano ryzyko pojawienia się jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, jako reprezentatywny punkt końcowy dla oceny bezpieczeństwa. Ryzyko błędu wynikającego z procesu randomizacji oceniono na niskie w badaniach *EXALT* i *EXTRA* (dla wszystkich punktów końcowych), jako wysokie w badaniu *Chanez 2010* (z uwagi na brak zbalansowania grup w zakresie istotnych charakterystyk wyjściowych), a w pozostałych na średnie ze względu na niedostatecznie szczegółowy opis w dostępnych publikacjach (tzn. brak jednoznacznej informacji o utajeniu procesu randomizacji). Ryzyko błędu wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji oceniono na niskie w próbach *Chanez 2010*, *EXTRA*, *QUALITX* i *Li 2020*, średnie w *ETOPA* i *EXALT*, a wysokie w *INNOVATE* (ze względu na to, że w analizie głównej uwzględniono jedynie pacjentów włączonych do badania po zmianie protokołu ze względu na różnicę w historii zaostrzeń astmy między badanymi grupami). Ryzyko błędu wynikającego z brakujących danych oceniono na wysokie dla wszystkich punktów końcowych badania *ETOPA* oraz dla punktów końcowych mierzonych nieobiektywnie w badaniu *EXALT* (roczna częstość zaostrzeń astmy, wynik w formularzu ACQ), a na niskie dla punktu obiektywnego: zmian wskaźnika FEV_1 (ze względu na małą utratę pacjentów) oraz oceny zużycia OCS. Ryzyko w próbach *Chanez 2010* oraz *Li 2020* dla tej domeny oceniono na niskie, a w pozostałych badaniach – na średnie. Ryzyko błędu wynikające z pomiaru punktu końcowego oceniono na wysokie dla punktów końcowych: rocznej częstości zaostrzeń astmy w badania *ETOPA* i *EXALT*, wyników w formularzu AQLQ w próbach *ETOPA* i *QUALITX* oraz dla wyników w formularzu ACQ-6 w badaniu *EXALT*, a na średnie dla częstości zaostrzeń astmy w badaniach *ETOPA* i *EXALT*. Dla pozostałych punktów końcowych ryzyko w tej domenie było niskie. Nie odnaleziono opublikowanego protokołu ani planu analizy dla żadnego włączonego badania, przez co ryzyko w domenie selekcji opisywanych wyników oceniono na średnie dla wszystkich badań – ponadto, analiza w podgrupie chorych z ciężką astmą badania *Li 2020* miała charakter analizy *post-hoc*.

Ostatecznie ryzyko błędu systematycznego dla większości punktów końcowych oceniono na wysokie, wyjątek stanowiły zmiany wskaźnika FEV_1 w badaniach *EXALT* i *QUALITX*, wynik w kwestionariuszu AQLQ w próbie *EXTRA* i *Li 2020*, wynik kwestionariusza AQLQ w próbie *Li 2020* oraz zużycie OCS w badaniu *EXALT*, gdzie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniano jako średnie. Szczegółowe wyniki oceny badań przy użyciu narzędzia ROB 2 umieszczono w załączniku.

Liczebność populacji ocenianych w poszczególnych badaniach była dość zróżnicowana. Łącznie we wszystkich badaniach oceniających omalizumab ocenie poddano 2335 chorych z ciężką astmą

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

alergiczną, w tym 1301 (56%) w grupach omalizumabu i 1034 (44%) w grupach kontrolnych. Największym pod względem włączonej populacji było badanie *EXTRA*, w którym ocenie poddano 848 chorych. W próbach *INNOVATE* i *EXALT* oceniano po około 400 chorych, z kolei populacja chorych z ciężką astmą z badania *Li 2020* wynosiła 288 chorych (145 w grupie omalizumabu i 143 w grupie kontrolnej) a w *ETOPA* i *QUALITX* około 100; badanie *Chanez 2010* było małą próbą, w której oceniono 31 pacjentów. W analizie *Chipps 2018* oceniającej benralizumabu uwzględniono 297 pacjentów otrzymujących benralizumabu i 271 chorych w grupie PBO + SoC.

W badaniach *ETOPA*, *QUALITX* chorzy poddani randomizacji zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (populacja ITT, z ang. *intention to treat*), podobnie w próbie *INNOVATE*, z tą różnicą, że ocena skuteczności dotyczyła pacjentów uczestniczących w randomizacji po zmianie protokołu (419/482 [87%]; populacja pITT, z ang. *primary intention to treat*) wprowadzającej wytyczne kliniczne GINA z 2004 r., na polecenie Europejskiego Komitetu ds. Produktów Leczniczych, a ocena bezpieczeństwa – wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanej interwencji (mITT, z ang. *modified intention to treat*). Podobnie w badaniu *Li 2020* – ocenę skuteczności wykonano w populacji ITT, natomiast ocenę bezpieczeństwa – w populacji pacjentów otrzymujących określone leczenie. W pozostałych badaniach (w tym w analizie *Chipps 2018*) zastosowano podejście mITT, przy czym w *EXALT* i *EXTRA* analizy wykonywano zgodnie z rzeczywiście przyjętym leczeniem (z powodu zastosowania innej interwencji niż przypisana, liczba chorych poddanych randomizacji nie zawsze odpowiadała liczbie pacjentów rozpoczynających terapię i/lub uwzględnionych w poszczególnych analizach, szczegóły na ten temat zawiera tabela poniżej).

W większości badań oceniających omalizumab zaplanowany okres leczenia kończyło od 76% do 96% chorych w poszczególnych grupach. Odsetki chorych, którzy przedwcześnie przerywali leczenie wynosiły 3%-27% i większości porównań nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Wyjątek stanowiło badanie *EXALT*, w którym odsetek pacjentów przerywających terapię był istotnie mniejszy w grupie omalizumabu niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 8,0% vs 19,1%. Najczęstszą przyczyną zakończenia terapii były zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. *adverse events*). Częstość utraty chorych z obserwacji nie przekraczała 6%, przy czym w grupach omalizumabu w badaniach *EXALT* i *QUALITX*, nie odnotowano żadnego takiego przypadku.

Dane dotyczące przepływu chorych w analizowanych badaniach oceniających efektywność omalizumabu zamieszczono w poniższej tabeli (wyjątek stanowi próba *ETOPA*, w której nie przedstawiono żadnych informacji o przyczynach zakończenia leczenia lub obserwacji pacjentów). Przepływ chorych w

badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* oceniających benralizumabu został przedstawiony w odpowiednim rozdziale dotyczącym włączonych badań z randomizacją. W publikacji *Chipps 2018* nie przedstawiono dodatkowego przepływu chorych, którzy zostali uwzględnieni w ocenie. Z kolei w publikacji *Li 2020*, przedstawiono przepływ chorych dla całej populacji badania (brak osobnego przepływu dla chorych z ciężką astmą).

Tabela 170. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu.

Badanie	Grupa	Rando-mizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności i bezpieczeń-stwa	Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie leczenia
					Ogółem	AEs	Pozostałe	Utrata z obserwacji	
Chanez 2010	OMA + SoC	20	20 (100%)	20 (100%)	3 (15%*)	1 (5%*)	2 (10%)*	0 (0%)	17 (85%)*
	PBO + SoC	11	11 (100%)	11 (100%)	3 (27%*)	2 (18%*)	1 (9%*)	0 (0%)	9 (82%)*
ETOPA	OMA + SoC	115	w badaniu nie przedstawiono danych dotyczących przepływu chorych, ani informacji o przypadkach utraty z obserwacji; wiadomo jedynie, że wszystkie analizy wykonywano w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), w raporcie przyjęto, że stanowili ją chorzy poddani randomizacji						
	SoC	49							
EXALT	OMA + SoC	271	275^	skuteczność: 272/275 (98,9%*) bezpieczeństwo: 274/275 (99,6%*)	22/275 (8,0%)[&]	7/275 (2,5%)[&&]	15*/ 275 (5,5%)*	0/275 (0%)	253/ 275 (92,0%)
	SoC	133	131	skuteczność: 128/131 (97,7%*) bezpieczeństwo: 128/131 (97,7%*)	25/131 (19,1%)[&]	2/275 (1,5%)[&&]	21*/ 131 (16,0%)*	2/131 (1,5%)	106/ 131 (80,9%)
EXTRA	OMA + SoC	427	427 (100%)	skuteczność: 427 (100%) bezpieczeństwo: 428[$]	83/427 (19%*)	16/427 (4%*)	42*/ 427 (10%*)	25/427 (6%*)	344/ 427 (81%)*
	PBO + SoC	423	421 (100%)	skuteczność: 421 (100%) bezpieczeństwo: 420[$] (99,8%*)	94/421 (22%*)	11/421 (3%*)	20*/ 421 (5%*)	19/421 (5%*)	327/ 421 (78%)*
IN-NOVATE	OMA + SoC	245	bd.	skuteczność: 209 (85%*)[$$] bezpieczeństwo: 245 (100%)	30 (12,2%)	11 (4,5%)	bd.	bd.	215 (88%)*
	PBO + SoC	237	bd.	skuteczność: 210 (89%*)[$$] bezpieczeństwo: 237 (100%)	22 (9,3%)	4 (1,7%)	bd.	bd.	215 (91%)*

Fasnera® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Grupa	Rando-mizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie leczenia
					Ogółem	AEs	Pozostałe	Utrata z obserwacji	
QUALITX	OMA + SoC	78	bd.	78 (100%)	8 (10,3%)	2 (2,6%)	6 (7,7%)*	0 (0%)	70# (90%)*
	SoC	38	bd.	38 (100%)	4 (10,5%)	0 (0%)	3 (7,9%)*	1 (2,6%)	34# (89%)*
Li 2020	OMA + SoC	308	310 (100,6%**)	Skuteczność: 308 (100%) Bezpieczeństwo: 310 (100,6%**)	11 (3,6%)	3 (1,0%)	7 (2,3%)*	1 (0,3%)	297 (96,4%)
	PBO + SoC	308	299 (97,1%)	Skuteczność: 308 (100%) Bezpieczeństwo: 299 (97,1%)	16 (5,2%)	3 (1,0%)	12 (3,9%)*	1 (0,3%)	292 (94,8%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ tym: 270 chorych otrzymujących ≥ 1 dawkę przypisanej interwencji (1 poddany randomizacji nie rozpoczął leczenia), 2 chorych otrzymujących omalizumab bez randomizacji (wykluczeni z oceny skuteczności, uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa) i 3 chorych przypisanych do grupy kontrolnej, którzy otrzymali omalizumab;
& różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie;
&& dane dotyczą chorych, u których główną przyczyną przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane;
$ 1 chory włączony do grupy kontrolnej otrzymał ≥ 1 dawkę omalizumabu i w ocenie bezpieczeństwa został uwzględniony w grupie OMA + SoC;
$$ chorzy poddani randomizacji po zmianie protokołu – populacja oceny skuteczności klinicznej (ang. *primary intention to treat*);
według informacji zamieszczono w tekście publikacji badanie ukończyło 59 i 29 chorych, odpowiednio w grupach OMA i kontrolnej; podane liczby nie są zgodne z bardziej szczegółowymi danymi na temat przepływu chorych przedstawionymi w tabeli, które uznano za poprawne w niniejszym raporcie;
** część pacjentów przypisana do grupy kontrolnej otrzymała omyłkowo omalizumab – zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności po stronie placebo, natomiast w ocenie bezpieczeństwa – po stronie omalizumabu.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

9.3 Charakterystyka włączonej populacji

9.3.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich opisywanych badaniach włączano chorych w wieku 12-75 lat (≥ 18 lat w *Chanez 2010* i 18-75 lat w *Li 2020*) z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną IgE-zależną lub astmą eozynofilową, niedostatecznie kontrolowaną za pomocą terapii zgodnej z wytycznymi GINA (*Chanez 2010*, *EXALT*, *INNOVATE*, *QUALITX*, *Chipps 2018, Li 2020*), NAEPP (*EXTRA*) lub NHLBI (*ETOPA*). W próbach *ETOPA* oraz *Li 2020* włączano chorych z umiarkowaną do ciężkiej astmą: podgrupę pacjentów z ciężką postacią choroby, dokładnie odpowiadającą populacji pozostałych badań, oceniano *post-hoc* w publikacjach odpowiednio *Niven 2008* oraz *Li 2020*. Ponadto w badaniach oceniających omalizumab u chorych wymagano dodatniego wyniku skórnego testu punktowego dla przynajmniej 1 całorocznego alergenu (w *ETOPA* dla ≥ 2 klinicznie istotnych alergenów) a w analizie *Chipps 2018* wykazanej w teście Phadiatop atopii. We wszystkich opisywanych badaniach kryterium włączenia było także stężenie przeciwciał IgE w zakresie 30-700 IU/ml.

Pacjenci uwzględnieni w analizie *Chipps 2018* musieli przyjmować wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów (ICS) (odpowiadające ≥ 500 µg flutykazonu) oraz długo działające β_2-mimetyki (LABA), przy czym ICS w dawce co najmniej umiarkowanej w skojarzeniu z LABA musiały być stosowane przez > 12 miesięcy, a ICS w dawce wysokiej w skojarzeniu z LABA przez 3 miesiące przed badaniem. Również w próbach *EXTRA* i *QUALITX* wymagano stosowania ICS w dawkach opartych na dawkowaniu flutykazonu (lub jego odpowiednika) – musiały one wynosić odpowiednio ≥ 1000 µg/dzień lub ≥ 500 µg/dzień, w skojarzeniu z LABA. Natomiast w badaniach *Chanez 2010* i *INNOVATE* wymagano stosowania dipropionianu beklometazonu (BDP) w dawce > 1000 µg/dzień (lub jego odpowiednika) oraz LABA (4. stopień leczenia wg wytycznych GINA). Takie samo leczenie stosowano w podgrupie chorych z ciężką astmą w badaniu *ETOPA* (bezpośrednio kryteria włączenia określały konieczność stosowania BDP lub odpowiednika w dawce ≥ 400 µg/dzień u dzieci i ≥ 800 µg/dzień u dorosłych, z lub bez LABA). W badaniu *Li 2020*, gdzie ogólnie również wymagano umiarkowanych do wysokich dawek BDP zaznaczono, że uwzględniono pacjentów otrzymujących > 500 µg/dzień tego leku lub odpowiednika, w skojarzeniu z LABA, przez co najmniej 8 tygodni przed skryningiem. Do badania *EXALT* włączano chorych stosujących BDP w dawce ≥ 800 µg/dzień wraz z LABA, przy czym w trakcie fazy wstępnej terapia była optymalizowana według 4. stopnia wytycznych GINA z 2004 r. i chorzy musieli wykazywać niewystarczającą kontrolę choroby pomimo stosowania dawki BDP > 1000 µg/dzień. Dodatkowo w badaniach oceniających benralizumab oraz

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

EXALT i *EXTRA* dopuszczano możliwość stosowania innych leków kontrolujących przebieg choroby, w tym OCS (pod warunkiem, że ich stosowanie rozpoczęto > 4 tygodnie przed randomizacją w *EXALT*, a 30 dni przed randomizacją w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO*). Podobnie w próbie *INNOVATE* oprócz wysokich dawek ICS i LABA chorzy mogli przyjmować inne leki kontrolujące objawy choroby (teofilina, doustne β_2-mimetyki, antyleukotrieny), a przewlekłą terapię OCS dopuszczano, jeśli w okresie co najmniej 12 miesięcy jej stosowania wystąpiło co najmniej 1 zaostrzenie astmy.

Pomimo stosowania optymalnego leczenia przeciwastmatycznego u chorych musiała występować niewystarczająca kontrola astmy. W badaniach oceniających efektywność benralizumabu (*CALIMA* i *SIROCCO*) była ona definiowana jako wystąpienie w ciągu 12 miesięcy przed badaniem co najmniej 2 zaostrzeń astmy, w wyniku których zaszła konieczność zastosowania dodatkowej terapii doustnymi (lub systemowymi) kortykosteroidami. Ponadto wymagany był wynik oceny kontroli astmy ≥ 1,5 w kwestionariuszu ACQ-6, a w ciągu 7 dni przed randomizacją musiało być spełnione co najmniej jedno z następujących kryteriów: > 2 dni z wynikiem oceny objawów dziennych lub nocnych ≥ 1 lub konieczność użycia krótko działającego β_2-agonisty w ciągu > 2 dni lub co najmniej jedno przebudzenie w nocy z powodu astmy. W badaniach oceniających efektywność omalizumabu brak kontroli astmy zdefiniowany był jako konieczność zastosowania dodatkowej terapii doustnymi (lub systemowymi) kortykosteroidami, wizyta na oddziale ratunkowym lub hospitalizacja (co najmniej 1 wizyta w *ETOPA* i *EXTRA*, co najmniej 2 wizyty w *Chanez 2010* oraz *INNOVATE*) z powodu zaostrzeń astmy w okresie ostatniego roku; wyjątek stanowi próba *EXALT*, w której wymagano co najmniej 2 zaostrzeń choroby leczonych systemowymi kortykosteroidami, ale w okresie 3 ostatnich lat, natomiast w czasie ostatniego roku wymagano co najmniej 1 ciężkiego zaostrzenia choroby (nie podano jego definicji), a także próba *QUALITX*, w której nie sprecyzowano kryterium braku kontroli astmy. Ponadto w badaniach *Chanez 2010* oraz *EXTRA* u chorych musiało występować ≥ 1 wybudzenie nocne w tygodniu, oraz odpowiednio obawy dzienne występujące co najmniej 4 dni w tygodniu, lub objawy dzienne wymagające leków ratunkowych przynajmniej 2 dni w tygodniu. W badaniu *Li 2020* przez brak kontroli rozumiano spełnienie przynajmniej jednego z warunków wystąpienia kwalifikujących zaostrzeń (wymagających podania sterydów systemowych lub dożylnej teofiliny): > 2 zaostrzeń w ciągu ostatniego roku, lub ≥ 3 zaostrzeń w ciągu ostatnich 2 lat (przy czym przynajmniej jedno musiało wystąpić w ostatnim roku), lub konieczność hospitalizacji lub wizyty na SOR w związku z zaostrzeniem astmy, w ciągu ostatniego roku; dodatkowo wymagano, by w ciągu 4-tygodniowej fazy wstępnej, w ramach której oceniano kontrolę choroby, wystąpiło przynajmniej jedno ze zdarzeń: występowanie objawów dziennych > 2/tydzień, każde ograniczenie aktywności, każde objawy nocne związane

z wybudzeniami, konieczność użycia leczenia ratunkowego > 2 razy/tydzień oraz duże zmiany dziennych wartości PEF (średnia dobowych zmian ≥ 20% w ciągu tygodnia).

W większości badań zostały sprecyzowane również kryteria odnoszące się do czynności płuc pacjenta. Chorzy uwzględnieni w analizie *Chipps 2018* musieli charakteryzować się wartością wskaźnika FEV_1 < 80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (< 90% w przypadku pacjentów w wieku < 18 lat) oraz odwracalnością obturacji oskrzeli. Podobnie w próbach *EXALT, INNOVATE* oraz *Li 2020* wskaźnik FEV_1 u włączonych chorych musiał wynosić od 40 do 80% wartości należnej oraz pacjenci musieli spełniać kryterium odwracalności obturacji oskrzeli. W przypadku prób *Chanez 2010* oraz *EXTRA* zastosowano takie samo kryterium dla wskaźnika FEV_1, lecz nie sprecyzowano wymogu dotyczącego odwracalności obturacji, z kolei w badaniu *ETOPA* uwzględniono jedynie kryterium odwracalności obturacji oskrzeli. W badaniu *QUALITX* nie opisano kryteriów selekcji dotyczących funkcji płuc.

W większości badań uwzględniono również kryterium dotyczące masy ciała włączanych pacjentów. W analizie *Chipps 2018* i badaniu *EXTRA* był to zakres 30-150 kg (przy czym w analizie *Chipps 2018* wykluczano pacjentów z określonym poziomie IgE przy danej masie ciała: masa ciała > 60 kg i poziom IgE w surowicy 600-700 kU/l, masa ciała > 70 kg i poziom IgE w surowicy 500-600 kU/l, masa ciała > 90 kg i poziom IgE w surowicy 300-500 kU/l., w próbie *QUALITX* 20-150 kg, a w próbach *Chanez 2010* oraz *ETOPA* zaznaczono jedynie, że musi być odpowiednia dla optymalnego stosowania omalizumabu. W próbie *Li 2020* wymagano masy ciała pacjentów w zakresie od > 20 kg do ≤ 150 kg. W pozostałych badaniach nie uwzględniono kryterium dotyczącego masy ciała pacjenta.

W opisywanych próbach opisano także kryteria wykluczenia pacjentów związane z występowaniem u nich schorzeń lub stanów współistniejących. W większości badań (*CALIMA*, *SIROCCO*, *ETOPA*, *EXALT, EXTRA* i *Li 2020*) wykluczano pacjentów z określonymi chorobami płuc innymi niż astma, a także z podwyższonym poziomem IgE w surowicy z powodu innego niż alergia/atopia (*ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA, Li 2020*; kryterium to nie było określone w badaniach oceniających benralizumab). Ponadto w badaniu *CALIMA* (jednym z 2 uwzględnionych w analizie *Chipps 2018*) niedozwolone było wystąpienie klinicznie istotnego zaostrzenia astmy w ciągu 14 dni przed badaniem, w badaniu *INNOVATE* zaostrzenia astmy nie mogły być leczone w okresie 4 tygodni przed randomizacją, a w próbie *EXTRA* niedozwolone były zaostrzenia astmy wymagającego intubacji w ciągu roku przed badaniem, a wymagającego dodatkowej dawki OCS w okresie 30 dni przed badaniem. Ponadto w analizie *Chipps 2018* i badaniach *Chanez 2010* oraz *EXALT* nie byli uwzględniani chorzy z istotnymi chorobami towarzyszącymi (które w badaniach oceniających benralizumab były bardziej szczegółowo określone), a w próbie *ETOPA* nie włączano chorych

z upośledzeniem odporności (tak samo jak w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO*). W badaniu *QUALITX* niedozwolone były zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie, a w próbie *INNOVATE* nie sprecyzowano kryteriów wykluczenia związanych z chorobami współistniejącymi. W badaniu *Li 2020* wykluczono chorych z nowotworami w wywiadzie.

W badaniach oceniających efektywność benralizumabu niedozwolone były również niektóre terapie, w tym m. in. leki immunosupresyjne (poza OCS stosowanymi w leczeniu astmy), leki biologiczne, immunoglobuliny i produkty krwiopochodne, dodatkowo niedozwolone było inicjowanie nowej immunoterapii alergenowej. Stosowanie terapii immunosupresyjnej innej niż ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy było również niedozwolone w próbach *EXALIT* i *QUALITX*, a w badaniu *INNOVATE* wykluczano pacjentów stosujących m. in. metotreksat i cyklosporynę w ciągu 3 miesięcy przed badaniem. Wcześniejsze leczenie omalizumabem było niedozwolone w próbach *Chanez 2010*, *EXALT*, *EXTRA* i *INNOVATE*, a terapia odczulająca w badaniach *ETOPA* i *EXALT*. W badaniu *Li 2020* wykluczono pacjentów, którzy stosowali eksperymentalne leczenie w ciągu ostatnich 30 dni, lub w czasie krótszym niż 5 okresów półtrwania tego leku przed włączeniem do badania.

We wszystkich badaniach oprócz *QUALITX* wykluczano pacjentów palących łącznie w wymiarze ≥ 10 paczkolat, a w próbach *CALIMA*, *SIROCCO* i *INNOVATE* także aktywnie palących.

Szczegóły dotyczące kryteriów selekcji chorych w opisywanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 171. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do porównania efektywności klinicznej benralizumabu i omalizumabu.

Badanie	Kryterium
	Kryteria włączenia
	Jednostka chorobowa
Chipps 2018 (*CALIMA*, *SIROCCO*)	przewlekła (trwająca ≥ 1 rok), ciężka, niekontrolowana astma alergiczna (obejmująca również chorych z eozynofilią)
Chanez 2010	przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna
ETOPA	przewlekła (> 2 lata), umiarkowana do ciężkiej^, astma alergiczna (wg wytycznych NHLBI)
EXALT	przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna
EXTRA	przewlekła (≥ 1 rok), ciężka, niekontrolowana astma alergiczna (wg wytycznych NAEPP)
INNOVATE†	przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna
QUALITX	przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna
Li 2020	przewlekła (trwająca ≥ 1 rok), umiarkowana do ciężkiej^, niekontrolowana astma alergiczna
	Wynik testu skórnego
Chipps 2018 (*CALIMA*, *SIROCCO*)	-
Chanez 2010	dodatni, dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu
ETOPA	dodatni, dla ≥ 2 klinicznie istotnych alergenów
EXALT	dodatni, dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu
EXTRA	dodatni, dla ≥ 1 istotnego całorocznego wziewnego alergenu (psa, kota, karalucha lub roztocza kurzu) w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem
INNOVATE†	dodatni, dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu (na który ekspozycja możliwa była w trakcie badania)
QUALITX	dodatni, dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu
Li 2020	dodatni, dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Kryterium
	Całkowite stężenie IgE w surowicy
Chipps 2018 (*CALIMA*, *SIROCCO*)	30-700 IU/ml
Chanez 2010	30-700 IU/ml
ETOPA	30-700 IU/ml
EXALT	30-700 IU/ml
EXTRA	30-700 IU/ml
INNOVATE†	30-700 IU/ml
QUALITX	30-700 IU/ml
Li 2020	30-700 IU/ml
	Aktualna terapia przeciwastmatyczna
Chipps 2018 (*CALIMA*, *SIROCCO*)	▪ wysokie dawki ICS (ekwiwalent flutykazonu ≥ 500 µg/dzień) i LABA ▪ dodatkowe leki (w tym OCS, teofilina, kromony, antyleukotrieny) dozwolone pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania ≥ 30 dni przed randomizacją
Chanez 2010	▪ wysokie dawki ICS (BDP > 1000 µg/dzień lub dawka równoważna) i LABA
ETOPA	▪ BDP (lub odpowiednik) w dawce ≥ 400 µg/dzień (wiek < 18 lat) lub ≥ 800 µg/dzień (wiek ≥ 18 lat), z lub bez LABA^^
EXALT	▪ BDP w dawce ≥ 800 µg/dzień (> 1000 µg/dzień w fazie wstępnej badania) i LABA; ▪ dodatkowe leki (w tym OCS, teofilina, kromony, antyleukotrieny) dozwolone pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania > 4 tygodnie przed randomizacją
EXTRA	▪ wysokie dawki ICS (ekwiwalent flutykazonu ≥ 500 µg/2 × dzień) i LABA (salmeterol 50 µg/2 × dzień lub formoterol 12 µg/2 × dzień) i/lub inne leki kontrolujące przebieg choroby (w tym OCS)
INNOVATE†	▪ konieczność regularnego stosowania BDP w dawce > 1000 µg/dzień i LABA (4. stopień leczenia wg GINA) ▪ dodatkowe leki (teofilina, doustne β2-mimetyki, antyleukotrieny) dozwolone pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania > 4 tygodnie przed randomizacją ▪ dopuszczano przewlekłą terapię OCS (w dawce ≤ 20 mg/dzień), pod warunkiem wystąpienia ≥ 1 zaostrzenia w okresie 12 miesięcy jej stosowania
QUALITX	▪ przynajmniej terapia ICS (ekwiwalent flutykazonu ≥ 500 µg/dzień) i LABA

Fasnera® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Kryterium
Li 2020	▪ Umiarkowane do wysokich dawki ICS+LABA (GINA 4): BDP > 500 µg/dzień (lub równoważna) + LABA przez co najmniej 8 tygodni przed skryningiem
	Kryteria braku kontroli choroby
Chipps 2018 (*CALIMA*, *SIROCCO*)	▪ ≥ 2 epizody zaostrzenia astmy, wymagające użycia glikokortykosteroidu ogólnoustrojowo lub czasowego zwiększenia dawki doustnego glikokortykosteroidu stosowanej przez pacjenta w leczeniu podtrzymującym, w ciągu 12 miesięcy przed badaniem ▪ wynik kontroli astmy ≥ 1,5 według kwestionariusza ACQ-6 ▪ wystąpienie w ciągu 7 dni przed randomizacją co najmniej jednego z kryteriów: ○ > 2 dni z wynikiem oceny objawów dziennych lub nocnych ≥ 1; ○ konieczność użycia doraźnie krótko działającego β_2-agonisty w ciągu > 2 dni; ○ ≥ 1 przebudzenie w nocy z powodu astmy.
Chanez 2010	▪ częste dzienne objawy (≥ 4 dni/tydz.) lub wybudzenia nocne (średnio ≥ 1/tydz.) ▪ częste ciężkie zaostrzenia astmy (≥ 2) ▪ ciężkie zaostrzenia astmy wymagające SCS lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym w okresie ostatniego roku
ETOPA	▪ słaba kontrola choroby (≥ 1 nagła wizyta na oddziale ratunkowym/hospitalizacja, oraz ≥ 1 przypadek konieczności użycia dodatkowych OCS w okresie ostatniego roku)
EXALT	▪ niewystarczająca kontrola astmy wg wytycznych GINA z 2004 r. ▪ ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające SCS, pomimo wysokich dawek ICS i LABA w okresie 3 lat przed skryningiem ▪ ≥ 1 ciężkie zaostrzenie w okresie ostatniego roku
EXTRA	▪ trwałe objawy astmy (użycie leków ratunkowych ≥ 2 dni/tydz. i ≥ 1 wybudzenie nocne/tydz. w okresie 4 tygodni przed skryningiem i 2-4 tyg. przed randomizacją) ▪ ≥ 1 udokumentowane zaostrzenie astmy wymagające SCS w okresie ostatniego roku
INNOVATE†	▪ utrzymujące się objawy astmy ▪ ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające SCS, pomimo wysokich dawek ICS i LABA, lub 1 ciężkie zaostrzenie astmy (PEF/FEV_1 < 60% najwyższej wartości wymagający SCS) prowadzące do hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym w okresie ostatniego roku
QUALITX	▪ brak kontroli choroby pomimo terapii przeciwastmatycznej
Li 2020	▪ spełnienie przynajmniej jednego z poniższych kryteriów (zaostrzenia kwalifikujące do braku kontroli musiały wymagać zastosowania dodatkowego leczenia systemowymi sterydami lub podania dożylnej teofiliny):

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Kryterium
	○ ≥ 2 zaostrzenia w ostatnim roku ○ ≥ 3 zaostrzeń w ostatnich 2 latach, przy czym przynajmniej 1 musiało nastąpić w ciągu ostatniego roku ○ Hospitalizacja lub wizyta na SOR w wyniku zaostrzenia astmy w ciągu ostatniego roku ▪ W ciągu któregokolwiek z 4 tygodni okresu wstępnego mającego na celu ocenę kontroli astmy, u pacjenta musiano odnotować przynajmniej jeden z poniższych objawów braku kontroli choroby: ○ występowanie objawów dziennych > 2/tydzień ○ każde ograniczenie aktywności ○ każde objawy nocne związane z wybudzeniami ○ konieczność użycia leczenia ratunkowego > 2 razy/tydzień ○ duże zmiany dziennych wartości PEF (średnia dobowych zmian ≥ 20% w ciągu tygodnia)
	Czynność płuc
Chipps 2018 (*CALIMA*, *SIROCCO*)	▪ FEV_1 < 80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela(< 90% u pacjentów w wieku < 18 lat) ▪ odwracalność obturacji oskrzeli[&]
Chanez 2010	▪ FEV_1 < 80% wartości należnej
ETOPA	▪ odwracalność obturacji[#]
EXALT	▪ FEV_1 40-80% wartości należnej ▪ odwracalność obturacji[#]
EXTRA	▪ FEV_1 40-80% wartości należnej
INNOVATE[†]	▪ FEV_1 40-80% wartości należnej ▪ odwracalność obturacji[#]
QUALITX	▪ nie sprecyzowano
Li 2020	▪ FEV_1 40-80% wartości należnej ▪ odwracalność obturacji[#]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Kryterium
	Pozostałe kryteria włączenia
Chipps 2018 (*CALIMA*, *SIROCCO*)	▪ atopia stwierdzona w teście Phadiatop ▪ leczenie przez 12 miesięcy przed badaniem umiarkowanym dawkami ICS + LABA i przez 3 miesiące przed badaniem wysokimi dawkami ICS + LABA ▪ wiek 12-75 lat ▪ masa ciała 30-150 kg ▪ stosowanie skutecznej antykoncepcji ▪ umiejętność prawidłowego użytkowania inhalatora, pikflometru i technik spirometrii, postępowanie zgodne z protokołem badania w zakresie leczenia astmy oraz uzupełniania Dziennika Astmy
Chanez 2010	▪ wiek ≥ 18 lat ▪ odpowiedni poziom IgE w surowicy i masa ciała wg tabel dawkowania omalizumabu
ETOPA	▪ wiek 12-75 lat ▪ masa ciała odpowiednia dla optymalnego stosowania omalizumabu
EXALT	▪ wiek 12-75 lat
EXTRA	▪ wiek 12-75 lat ▪ masa ciała 30-150 kg
INNOVATE†	▪ wiek 12-75 lat
QUALITX	▪ wiek 12-75 lat ▪ masa ciała 20-150 kg ▪ zdolność do wypełnienia kwestionariusza AQLQ
Li 2020	▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu ▪ wiek 18-75 lat ▪ masa ciała >20 do ≤ 150 kg ▪ Przestrzeganie wymogu prowadzenia dziennika astmy i pomiarów PEF w okresie wstępnym badania – za wystarczające stosowanie się do zaleceń uważano odnotowanie ≥ 85% poprawnych pomiarów PEF (ze wszystkich zaplanowanych) oraz ≥ 85% zaplanowanych wpisów (porannych lub wieczornych) w dzienniku astmy (elektronicznym) w ciągu 28 dni przed randomizacją – za zgodą badacza, okres wstępny mógł zostać wydłużony, aby pacjent mógł uzyskać przynajmniej 85% wymaganych danych w ciągu 28 dni przed randomizacją

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Kryterium
	Kryteria wykluczenia
	Choroby towarzyszące oraz inne zdarzenia medyczne
Chipps 2018 (*CALIMA*, *SIROCCO*)	▪ klinicznie istotna choroba płuc inna niż astma (np. aktywna infekcja płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozstrzenie oskrzeli, włóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji otyłych, nowotwór złośliwy płuca, niedobór alfa-1 antytrypsyny, pierwotna dyskineza rzęsek) lub choroba płucna lub systemowa inna niż astma, związana z podwyższeniem liczby eozynofili we krwi (np. alergiczna aspergiloza/grzybica oskrzelowo-płucna, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, zespół hipereozynofilowy) ▪ jakakolwiek choroba (w tym sercowo-naczyniowa, żołądkowo-jelitowa, wątroby, nerek, neurologiczna, układu mięśniowo-szkieletowego, zakaźna, układu wewnątrzwydzielniczego, metaboliczna, hematologiczna, psychiatryczna lub poważne upośledzenie fizyczne) niestabilna w ocenie badacza i mogąca: o wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta podczas badania; o wpłynąć na wyniki badań lub ich interpretację; o zaburzyć zdolność pacjenta do ukończenia badania ▪ zarażenia pasożytnicze (robaczyce) zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, które nie były leczone standardową terapią lub na nią nie zareagowały ▪ ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające zastosowania antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ jakakolwiek klinicznie istotna choroba serca lub nieprawidłowość w zapisie elektrokardiograficznym podczas skryningu/etapu run-in, która w opinii badacza mogła stwarzać niebezpieczeństwo dla pacjenta lub wpłynąć na wyniki badań ▪ niedobór odporności obecnie lub w wywiadzie (w tym zakażenie wirusem HIV) ▪ dodatni wywiad w kierunku nowotworów złośliwych o dozwolone było włączenie pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym lub miejscowym rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem szyjki macicy in situ jeśli byli oni w remisji, a terapia z zamiarem wyleczenia została zakończona co najmniej 12 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; o pacjenci z innymi nowotworami złośliwymi mogli być włączeni do badania jeśli byli w remisji, a terapia z zamiarem wyleczenia została zakończona co najmniej 5 lat przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu Tylko *CALIMA*: ▪ klinicznie istotne zaostrzenie astmy (w ocenie badacza), w tym wymagające użycia doustnych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki stosowanej w leczeniu podtrzymującym, w ciągu 14 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu
Chanez 2010	▪ niekontrolowane choroby przewlekłe (w tym rak)

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Kryterium
ETOPA	▪ aktywne choroby płuc inne niż astma alergiczna lub poważne schorzenia ogólnoustrojowe ▪ upośledzenie odporności
EXALT	▪ astma wywołana aspiryną lub NLPZ ▪ aktywna choroba płuc inna niż astma alergiczna (np. przewlekłe zapalenie oskrzeli, POChP) ▪ istotne choroby towarzyszące
EXTRA	▪ zaostrzenia astmy wymagające intubacji w okresie 12 mies. przed randomizacją lub zaostrzenia wymagające OCS (lub zwiększenia dawki wyjściowych OCS) w okresie 30 dni przed skryningiem ▪ aktywna choroba płuc inna niż astma
INNOVATE†	▪ nie sprecyzowano
QUALITX	▪ zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie
Li 2020	▪ nowotwory w wywiadzie ▪ reakcje nadwrażliwości, lub ciężkie reakcje anafilaksji związane z pokarmami lub lekami ▪ inna aktywna choroba płuc niż alergiczna astma ▪ klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań EKG lub RTG klatki piersiowej ▪ podniesiony poziom IgE w surowicy ogółem, bez wyraźnego wzrostu w przypadku poszczególnych przeciwciał w klasie IgE ▪ Istotne klinicznie schorzenia współistniejące lub stany kliniczne, które mogły zaburzać możliwość uzyskania wiarygodnych wyników w ramach badania (np. zakażenia, choroby hematologiczne, choroby wątroby, serca i nerek, choroba wieńcowa lub inne schorzenia sercowo-naczyniowe, udar, choroby gastrologiczne lub endokrynologiczne) w ciągu ostatniego roku ▪ Zakażenia dolnych lub górnych dróg oddechowych, lub zaostrzenie astmy w ciągu miesiąca poprzedzającego 1 wizytę w ramach skryningu ▪ Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, nie wynikające bezpośrednio z obecności astmy alergicznej, stwierdzone w trakcie 1 wizyty w ramach skryningu
	<u>Wcześniejsza terapia astmy</u>
Chipps 2018 (*CALIMA*, *SIROCCO*)	▪ zainicjowanie nowej immunoterapii alergenowej w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu (immunoterapie rozpoczęte wcześniej mogły być kontynuowane pod warunkiem zachowania 7-dniowego odstępu immunoterapii od przyjęcia badanego leku [w badaniu *SIROCCO* odstęp ten dotyczy immunoterapii podawanej we wstrzyknięciach])
Chanez 2010	▪ terapia zaostrzeń astmy w okresie 4 tygodni przed randomizacją

Fasnera® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Kryterium
	▪ leczenie omalizumabem
ETOPA	▪ terapia odczulająca
EXALT	▪ stosowanie OCS z powodów innych niż astma ▪ stosowanie antagonistów β-adrenergicznych, immunosupresantów, leków przeciwcholinergicznych lub terapia odczulająca w stabilnej podtrzymującej dawce przez < 3 miesiące przed pierwszą wizytą ▪ leczenie omalizumabem
EXTRA	▪ leczenie omalizumabem w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem
INNOVATE†	▪ leczenie zaostrzeń astmy w okresie 4 tygodni przed randomizacją ▪ leczenie omalizumabem, metotreksatem, solami złota, troleandomycyną, cyklosporyną w trakcie ostatnich 3 miesięcy
QUALITX	▪ stosowanie SCS z przyczyn innych niż astma ▪ leczenie metotreksatem, solami złota, cyklosporyną lub innymi immunosupresantami, β_2-agonistami w okresie ostatnich 3 miesięcy
Li 2020	▪ Stosowanie innego leczenia eksperymentalnego w trakcie procesu rekrutacji, lub w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku (którekolwiek dłuższe) przed procesem rekrutacji; w przypadku stosowania leków biologicznych wymagano półrocznego okresu od ostatniej dawki leku do pierwszej wizyty w ramach skryningu ▪ Stosowanie leków zabronionych w badaniu, lub wcześniejsze lecenie omalizumabem
	Palenie tytoniu
Chipps 2018 (*CALIMA*, *SIROCCO*)	▪ aktywne palenie lub historia palenia ≥ 10 paczkolat
Chanez 2010	▪ historia palenia > 20 paczkolat
ETOPA	▪ historia palenia ≥ 10 paczkolat
EXALT	▪ historia palenia > 10 paczkolat
EXTRA	▪ historia palenia ≥ 10 paczkolat
INNOVATE†	▪ aktywne palenie lub historia palenia ≥ 10 paczkolat
QUALITX	▪ nie sprecyzowano

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Kryterium
Li 2020	▪ Palenie papierosów, lub historia palenia papierosów > 10 paczko-lat; osoby biorące udział w badaniu, które paliły wcześniej papierosy, musiały rzucić palenie na przynajmniej rok przed randomizacją
	Pozostałe kryteria wykluczenia
Chipps 2018 (*CALIMA*, *SIROCCO*)	▪ masa ciała > 60 kg i poziom IgE w surowicy 600-700 kU/l; ▪ masa ciała > 70 kg i poziom IgE w surowicy 500-600 kU/l; ▪ masa ciała > 90 kg i poziom IgE w surowicy 300-500 kU/l. ▪ stosowanie leków immunosupresyjnych (poza dawką podtrzymującą prednizonu w leczeniu astmy) (w tym metotreksatu, troleandomycynu, cyklosporyny, azatiopryny, długo działających glikokortykosteroidów *depot* podawanych domięśniowo lub eksperymentalnej terapii przeciwzapalnej) w ciągu 3 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ stosowanie: ▪ immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; ▪ leków biologicznych w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku (którekolwiek było dłuższe) przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; ▪ żywych atenuowanych szczepionek w ciągu 30 dni przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu (w przypadku pacjentów w wieku < 18 lat okres ten wynosił 4 miesiące lub 5 okresów półtrwania preparatu, którekolwiek było dłuższe, przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu). Stosowanie szczepionek inaktywowanych/zabitych było dozwolone, jeśli nie były one stosowane w ciągu tygodnia przed lub po przyjęciu jakiegokolwiek leku w ramach badania; ▪ jakiejkolwiek terapii eksperymentalnej niebiologicznej w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed randomizacją, którekolwiek było dłuższe; ▪ jakichkolwiek doustnych lub stosowanych miejscowo do oka (*ophthalmic*) nieselektywnych leków β-adrenolitycznych; ▪ inhibitorów 5-lipooksygenazy i roflumilastu ▪ zabiegu chirurgiczne zaplanowane w czasie trwania badania ▪ stwierdzona alergia lub reakcja na badane preparaty ▪ jakiekolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości stwierdzone w badaniu fizykalnym, parametrach życiowych, badaniach hematologicznych, chemicznych lub moczu podczas skryningu/etapu *run-in*, które w opinii badacza mogły stwarzać niebezpieczeństwo dla pacjenta w związku z jego uczestnictwem w badaniu lub mogły wpłynąć na wyniki badaniu lub na zdolność pacjenta do ukończenia badania ▪ dodatni wywiad nadużywania alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed dniem wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ w badaniu serologicznym obecność HbS Ag lub wynik wskazujący na wirusowe zapalenie wątroby typu C lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C w wywiadzie ▪ AlAT/AspAT ≥ 2,5 GGN (górnej granicy normy) ▪ wywiad anafilaksji w związku z dowolną terapią biologiczną
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Kryterium
	▪ pacjenci randomizowani w przeszłości w jakimkolwiek badaniu dotyczącym stosowania benralizumabu ▪ kobiety karmiące lub w okresie laktacji ▪ przypadek powtórnej randomizacji w ramach obecnego badania ▪ jednoczesna rekrutacja do innego badania klinicznego ▪ personel *AstraZeneca* zaangażowany w planowaniu i/lub przeprowadzaniu badania ▪ pracownicy ośrodków, w których odbywa się badaniu lub jakiekolwiek inne osoby zaangażowane w przeprowadzaniu badania oraz ich najbliższe rodziny
Chanez 2010	▪ podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia ▪ reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki
ETOPA	▪ podwyższony poziom IgE w surowicy z powodów innych niż atopia ▪ ciąża lub karmienie piersią ▪ brak stosowania powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych (kobiety w wieku rozrodczym)
EXALT	▪ reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki (w tym antybiotyki) ▪ masa ciała 20-150 kg ▪ nieprawidłowe EKG lub wartości parametrów laboratoryjnych ▪ ciąża, podejrzenie ciąży lub karmienie piersią ▪ podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia##
EXTRA	▪ podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia##
INNOVATE†	▪ nie sprecyzowano
QUALITX	▪ ciężkie reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki w wywiadzie ▪ nadwrażliwość na omalizumab
Li 2020	▪ Ciąża lub laktacja, lub brak wyrażenia zgody na akceptowaną metodę antykoncepcji w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę ▪ Każda osoba uznana potencjalnie za nierzetelną, lub wobec której zachodziło podejrzenie że nie będzie regularnie uczęszczać na zaplanowane w ramach badania wizyty ▪ Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie ▪ Brak możliwości wypełnienia i przestrzegania warunków badania określonych protokołem, w tym pacjenci których codzienny harmonogram uniemożliwiał regularne wypełnianie elektronicznego dziennika przy prowadzenie pomiarów PEF, spirometrii lub pobieranie próbek krwi

Fasnera® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

BDP dipropionian beklometazonu; LABA długo działające β_2-mimetyki (ang. *long acting beta agonist*); ICS wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*); OCS doustne kortykosteroidy (ang. *oral corticosteroids*); SCS systemowe kortykosteroidy (ang. *systemic corticosteroids*); NLPZ niesteroidowe leki przeciwzapalne;

[&] wzrost FEV_1 o ≥ 12% i ≥ 200 ml w ciągu 12 miesięcy przed rekrutacją;

† kryteria selekcji chorych stosowane po zmianie protokołu badania;

^ w niniejszym raporcie uwzględniono podgrupę chorych z ciężką postacią astmy (opisaną w publikacji *Niven 2008* w przypadku badania *ETOPA*, oraz w publikacji *Li 2020* w przypadku badania *Li 2020*);

^^ chorzy z ciężką astmą stosowali > 1000 µg/dzień BDP w skojarzeniu z LABA;

[#] poprawa FEV_1 ≥ 12% w ciągu 30 minut od inhalacji salbutamolem (w dawce 200-400 µg podawanej za pomocą inhalatora lub w dawce 5 mg podawanej za pomocą nebulizatora, w zależności od badania);

[##] np. z powodu zakażenia pasożytniczego, zespołu hiper-IgE, zespołu Wiskotta-Aldricha, klinicznej alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Podsumowując należy uznać, że kryteria selekcji opisywanych badań są dość podobne i, z pewnymi ograniczeniami, pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator (standardowe leczenie astmy [ICS + LABA] ± placebo). We wszystkich badaniach włączano pacjentów ze zbliżonej grupy wiekowej, chorujących na ciężką, przewlekłą astmę alergiczną, niekontrolowaną pomimo standardowej terapii – w badaniach nie wykluczano pacjentów z uwagi na eozynofilię, więc populacje objęły również chorych z astmą eozynofilową. Należy tu zwrócić uwagę na dość zróżnicowaną definicję braku kontroli astmy. Wszyscy pacjenci mieli stężenie IgE w surowicy zawierające się w zakresie 30-700 IU/ml, w badaniach nad omalizumabem u pacjentów o alergicznym podłożu choroby świadczyły wyniki testów skórnych, a w analizie *Chipps 2018* stwierdzona atopia. W prawie wszystkich włączonych próbach opisano kryteria dotyczące czynności płuc, które były dość zbieżne między badaniami. We wszystkich badaniach pacjenci przyjmowali wziewne ICS oraz LABA w leczeniu astmy, a w większości prób dopuszczano również dodatkowe leczenie, w tym OCS. Kryteria wykluczenia były ogółem bardziej szczegółowo opisane w badaniach oceniających benralizumab. Wspólne dla części badań było wykluczanie pacjentów z współistniejącą chorobą płuc i podwyższenie poziomu IgE z powodu innego niż astma. W prawie wszystkich badaniach w kryteriach wykluczenia zawarto historię palenia tytoniu przez pacjenta.

9.3.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W niniejszym rozdziale porównano wyjściową charakterystykę kliniczną i demograficzną osób włączonych do badań oceniających efektywność kliniczną benralizumabu (w podziale na podgrupy chorych z badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ANDHI* z wyjściową liczbą eozynofili we krwi 150-350/µl i leczonych wysokimi dawkami ICS w skojarzeniu z LABA oraz OCS, dla których dane nie były opublikowane i zostały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny, oraz analizę *Chipps 2018*, w której uwzględnieni byli chorzy kwalifikujący się do leczenia omalizumabem,) z charakterystyką populacji badań włączonych do oceny efektywności omalizumabu (badania *Chanez 2010*, *ETOPA* [podgrupa chorych z ciężką astmą], *EXALT* [w podziale na populację ogólną i stosującą wyjściowo doustne glikokortykosteroidy], *EXTRA*, *INNOVATE*, *QUALITX*). W porównaniu pośrednim uwzględnieni zostali też chorzy z badań *CALIMA* i *SIROCCO* z liczbą eozynofili we krwi < 300/µl i przyjmujący wyjściowo OCS, dla których wyniki opisane są w publikacji *Bleecker 2018* – jednak ze względu na brak danych dotyczących charakterystyki tej populacji nie została ona opisana w niniejszym rozdziale. Nie przedstawiono również charakterystyk populacji ocenianej w badaniu *Li 2020*, z uwagi na brak osobnej charakterystyki pacjentów z ciężką astmą alergiczną.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

W większości badań charakterystyki wyjściowe chorych były podobne w wyróżnionych grupach, z wyjątkiem istotnej statystycznie różnicy pod względem wywiadu w kierunku zaostrzeń astmy w próbie *INNOVATE* (różnicę tę uwzględniono w analizie głównego punktu końcowego). Jedynie w badaniu *Chanez 2010* nie podano żadnych informacji dotyczących wyjściowych różnic pomiędzy grupami. W analizie *Chipps 2018* nie przedstawiono charakterystyki populacji spełniającej kryteria włączenia do terapii omalizumabem w podziale na grupę BEN Q8W + SoC i PBO + SoC, lecz jedynie ogółem. Zaznaczono jednak, że charakterystyka ta jest podobna do tej u chorych nie kwalifikujących się do leczenia omalizumabem. Ponadto wiadomo, że w przypadku badania *ETOPA* wyjściowa charakterystyka chorych z ciężką astmą, otrzymujących leczenie 4. stopnia według GINA (podgrupa uwzględniona w niniejszym raporcie), była zbliżona do charakterystyk populacji ogółem tego badania. Podobnie autorzy próby *EXALT* zaznaczyli, że subpopulacja chorych wyjściowo wymagających stosowania OCS była porównywana pod względem charakterystyk klinicznych i demograficznych z populacją ogółem badania (analiza *post hoc* przedstawiona w publikacji *Siergiejko 2011*).

W opisywanych badaniach oceniano dość podobne pod względem charakterystyk demograficznych i klinicznych populacje chorych, co z pewnymi ograniczeniami pozwala na przeprowadzenie planowanego porównania pośredniego. Średnia wieku chorych wynosiła około 40-50 lat. Odsetek mężczyzn wynosił w poszczególnych podgrupach ok. 20-40% (poza podgrupą PBO + SoC badania *ANDHI*, gdzie 64,3% chorych było płci męskiej), jedynie w badaniu *Chanez 2010* mężczyźni stanowili nieco więcej niż połowę chorych (54,5%) w grupie kontrolnej (była to jednak mała próba, w której grupa kontrolna liczyła 11 pacjentów). Zdecydowana większość chorych była rasy białej, w tym 50,0-88,5% grup w badaniach oceniających benralizumabu i 57,9%-78,1% grup w próbach oceniających omalizumab (brak danych dla badań *EXALT* i *ETOPA*). Włączeni chorzy charakteryzowali się podobnym procentem należnej wartości FEV_1, wynoszącym ok. 60% (zakres: 55,1%-68,4%). W analizie *Chipps 2018* mediana liczby eozynofili we krwi wynosiła 350/µl (brak danych dla opisywanych podgrup badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ANDHI*), dla prób omalizumabu dostępna była jedynie średnia liczba eozynofili we krwi w badaniu *EXTRA*, wynosząca 358/µl (SD: 332) w grupie OMA i 344/µl (SD:289) w grupie PBO + SoC. Średni poziom IgE mierzonych w surowicy wynosił w badaniach oceniających omalizumab około 200 do 250 kIU/l (z wyjątkiem badania *ETOPA*, w którym nie podano danych dotyczących stężenia IgE w podgrupie chorych z ciężką astmą), a wartość mediany od 138,0 do 235 kIU/l (dane dla badań *Chanez 2010*, *EXALT* [populacja ogólna], *INNOVATE* i *QUALITX*), a w próbach dotyczących skuteczności benralizumabu dostępna była jedynie mediana poziomu IgE w analizie *Chipps 2018*: 182,5 (zakres: 31,1-645,5) kIU/l. Mediana odwracalności obturacji oskrzeli wynosiła ok. 20% w analizie *Chipps 2018* oraz w próbach *EXALT* (populacja ogólna) i

INNOVATE. Średnia liczba zaostrzeń astmy w ciągu 12 miesięcy przed badaniem wynosiła od 2,8 do 3,9 w badaniach oceniających benralizumab oraz od 1,9 do 4,7 w próbach, *EXALT* (grupa otrzymująca wyjściowo doustne glikokortykosteroidy), *EXTRA, INNOVATE* i *Chanez 2010* (przy czym należy zwrócić uwagę na różnice w definicji zaostrzenia astmy w poszczególnych badaniach), a średni wynik w kwestionariuszu AQLQ ok. 4 w analizie *Chipps 2018* oraz w próbach *EXTRA* i *INNOVATE*. W badaniu *QUALITX* wynik ten wynosił w obu grupach średnio 3,1. Czas trwania astmy wynosił we wszystkich opisywanych badaniach średnio od 20 do 33,1 lat.

W opisywanych grupach chorych otrzymujących benralizumab wszyscy pacjenci przyjmowali wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów (dawka w zależności od badania ≥ lub > 500 µg flutykazonu dziennie) oraz leki z grupy długodziałających β2-agonistów. Dodatkowo wszyscy pacjenci w analizowanych podgrupach badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ANDHI* oraz 13% pacjentów uwzględnionych w analizie *Chipps 2018* przyjmowała także doustne glikokortykosteroidy. W badaniach oceniających omalizumab, w których stosowano flutykazon (*EXTRA*, *QUALITX*), nie podano informacji o średnich dawkach tego leku. W badaniach *Chanez 2010*, *ETOPA*, *INNOVATE* i *EXALT* chorzy stosowali wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów (dipropionian beklometazonu, BDP). Średnie dawki BDP lub jego równoważnika wynosiły od 2000 do 3712 µg/dzień (*ETOPA*, *INNOVATE*, *EXALT, Chanez 2010*). Doustne glikokortykosteroidy przyjmowało ok. 20% chorych w badaniu *INNOVATE* i *EXALT* (wszyscy w podgrupie opisanej w publikacji *Siergiejko 2011*), 7,1% w próbie *EXTRA* oraz 15,0% chorych z grupy omalizumabu i 36,4% z grupy SoC w badaniu *Chanez 2010*.

W badaniach oceniających benralizumab część pacjentów miała stwierdzoną atopię: byli to wszyscy pacjenci w analizie *Chipps 2018* oraz odpowiednio 42,3% oraz 53,3% chorych w grupach BEN+SoC i PBO + SoC w uwzględnionych podgrupach badań *CALIMA* i *SIROCCO* (brak danych dla próby *ANDHI*). Dodatkowo wszyscy pacjenci w próbach oceniających omalizumab mieli stwierdzony dodatni wynik testu alergenowego, a w opisywanych podgrupach badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ANDHI* dodatni wynik miała blisko połowa chorych (brak danych dla analizy *Chipps 2018*).

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe charakterystyki pacjentów włączonych do poszczególnych badań (w przypadku badania *ETOPA* przedstawiono dane dotyczące podgrupy chorych z ciężką astmą – publikacja *Niven 2008*).

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 172. Wyjściowa charakterystyka chorych w badaniach włączonych do porównania efektywności klinicznej benralizumabu i omalizumabu.

Kategoria	Grupa	EOS 150-350/µl, hICS+LABA+OCS		*Chipps 2018* BEN Q8W + SoC	*Chanez 2010* OMA + SoC	*ETOPA^* OMA + SoC	*EXALT* OMA + SoC		*EXTRA* OMA + SoC	*INNOVATE* OMA + SoC	*QUALITX* OMA + SoC
		SIROCCO/CALIMA BEN Q8W + SoC	*ANDHI* BEN Q8W + SoC				Ogólna	OCS			
Liczba pacjentów	BEN/OMA	26	36	297	20	115	272	59	427	209	78
	PBO/SoC	30	14	271	11	49	128	23	421	210	38
Wiek, średnia (SD) [lata]	BEN/OMA	51,2 (10,5)	57,5 (10,8)	47,3 (14,2)	45,7 (13,30)	38,7 (15,52)	45,6 (13,04)	45,2 (12,56)	43,7 (14,3)	43,4 (13,29)	43,8 (13,1)
	PBO/SoC	51,3 (12,4)	58,0 (26-70)		50,6 (16,31)	39,3 (13,39)	45,7 (12,57)	45,6 (10,33)	45,3 (13,9)	43,3 (13,49)	45,2 (12,28)
Płeć męska, n (%)	BEN/OMA	10 (38,5%)	10 (27,8%)	308 (37%)	6 (30%)	29 (25,2%)	89 (32,7%)*	19 (32,2%)*	165 (38,6%)	68 (32,5%)	18 (23,1%)
	PBO/SoC	10 (33,3%)	9 (64,3%)		6 (54,5%)	15 (30,6%)	52 (40,6%)*	9 (39,1%)*	126 (29,9%)	72 (34,3%)	9 (23,7%)
Rasa biała, n (%)	BEN/OMA	23 (88,5%)	23 (63,9%)	611 (74%)	bd.	bd.	bd.	bd.	313 (73,7%)	163 (78,0%)	54 (69,2%)
	PBO/SoC	24 (80,0%)	7 (50,0%)		bd.	bd.	bd.	bd.	318 (75,5%)	164 (78,1%)	22 (57,9%)
Rasa czarna lub Afroamerykanie, n (%)	BEN/OMA	0 (0,0%)	2 (5,6%)	34 (4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	90 (21,1%)	14 (6,7%)	13 (16,7%)
	PBO/SoC	2 (6,7%)	0 (0,0%)		bd.	bd.	bd.	bd.	86 (20,4%)	14 (6,7%)	8 (21,1%)
Rasa azjatycka, n (%)	BEN/OMA	2 (7,7%)	1 (2,8%)	122 (15%)	bd.	bd.	bd.	bd.	12 (2,8%)^^	2 (1,0%)^^^	bd.
	PBO/SoC	4 (13,3%)	0 (0,0%)		bd.	bd.	bd.	bd.	11 (2,6%)^^	3 (1,4%)^^^	bd.
Rasa inna, n (%)	BEN/OMA	1 (3,8%)	1 (2,8%)#	57 (7%)##	bd.	bd.	bd.	bd.	12 (2,8%)*###	30 (14,4%)	11 (14,1%)
	PBO/SoC	0 (0,0%)	0 (0,0%)#		bd.	bd.	bd.	bd.	6 (1,4%)*###	29 (13,8%)	8 (21,1%)
BMI, średnia (SD)	BEN/OMA	bd.	bd.	28,5 (6,4)	bd.	bd.	bd.	bd.	32,0 (7,8)	bd.	bd.
	PBO/SoC	bd.	bd.		bd.	bd.	bd.	bd.	31,5 (7,3)	bd.	bd.

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Kategoria	Grupa	EOS 150-350/µl, hICS+LABA+OCS		*Chipps 2018* BEN Q8W + SoC	*Chanez 2010* OMA + SoC	*ETOPA^* OMA + SoC	*EXALT* OMA + SoC		*EXTRA* OMA + SoC	*INNOVATE* OMA + SoC	*QUALITX* OMA + SoC
		SIROCCO/CALIMA BEN Q8W + SoC	*ANDHI* BEN Q8W + SoC				Ogólna	OCS			
EOS, mediana (zakres) [liczba/µl]	BEN/OMA	bd.	bd.	350 (0–3440)	bd.	bd.	bd.	bd.	średnia (SD): 358 (332)	bd.	bd.
	PBO/SoC	bd.	bd.		bd.	bd.	bd.	bd.	średnia (SD): 344 (289)	bd.	bd.
FEV_1, średni % wartości należnej (SD)	BEN/OMA	bd.	bd.	57,9 (14,2)	61,3% (14,83%)	65,6% (20,45%)	63,0% (12,41%)	61,3% (13,64)	65,4% (15,2%)	61,0% (14,42%)	bd.
	PBO/SoC	bd.	bd.		66,6% (11,38%)	64,1% (19,17%)	61,1% (13,37%)	60,7% (11,72)	64,4% (13,9%)	61,6% (13,83%)	bd.
Odwracalność obturacji oskrzeli, mediana (zakres) [%]	BEN/OMA	bd.	bd.	20,0 (-26,4 to 813,8)	bd.	bd.	średnia (SD): 24,7% (13,75)	bd.	bd.	21,5% (-20 do 158) średnia (SD): 28,9% (23,27)	bd.
	PBO/SoC	bd.	bd.		bd.	bd.	średnia (DS): 21,3% (12,44)	bd.	bd.	19,5% (-87 do 169), średnia (SD): 24,5% (23,27)	bd.
Liczba zaostrzeń astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	BEN/OMA	3,4 (1,55)	3,4 (2,02)	2,8 (1,9)	4,7 (3,33)@@	bd.	bd.	2,7 (1,55)@	2,0 (2,2)@@	2,64 (1,56)@@@	bd.
	PBO/SoC	3,4 (2,11)	3,9 (4,70)		4,0 (2,90)@@	bd.	bd.	3,3 (1,82)@	1,9 (1,5)@@	2,41 (1,09)@@@	bd.
Liczba wizyt na szpitalnym oddziale	BEN/OMA	0,3 (0,69)	bd.	bd.	0,9 (1,42)	bd.	bd.	1,0 (2,03)	bd.	bd.	bd.
	PBO/SoC	0,5 (0,94)	bd.	bd.	0,3 (0,65)	bd.	bd.	0,7 (1,37)	bd.	bd.	bd.

Kategoria	Grupa	EOS 150-350/µl, hICS+LABA+OCS		*Chipps 2018* BEN Q8W + SoC	*Chanez 2010* OMA + SoC	*ETOPA^* OMA + SoC	*EXALT* OMA + SoC		*EXTRA* OMA + SoC	*INNOVATE* OMA + SoC	*QUALITX* OMA + SoC
		SIROCCO/CALIMA BEN Q8W + SoC	*ANDHI* BEN Q8W + SoC				Ogólna	OCS			
ratunkowym w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)											
Liczba hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	BEN/OMA	0,4 (0,70)	0,3 (0,52)	bd.	0,9 (2,03)	bd.	bd.	0,5 (0,79)[$]	bd.	bd.	bd.
	PBO/SoC	0,5 (0,94)	0,4 (1,09)	bd.	0,3 (0,65)	bd.	bd.	0,7 (1,3)[$]	bd.	bd.	bd.
Wynik w kwestionariuszu AQLQ, średnia (SD)	BEN/OMA	bd.	bd.	4,0 (1,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	4,0 (1,1)	3,9 (1,05)	3,1 (1,0)
	PBO/SoC	bd.	bd.		bd.	bd.	bd.	bd.	3,9 (1,1)	3,9 (1,12)	3,1 (1,1)
Czas trwania astmy, mediana (zakres) [lata]	BEN/OMA	18,9 (2,3-54,0)	27,4 (2-69)	bd.	30,0 (3-74)	bd.	bd.	bd.	średnia (SD): 22,8 (15,4)	20 (1-72) średnia (SD): 23,3 (15,23)	33 (1-66) średnia (SD): 31,7 (16,3)
	PBO/SoC	21,2 (1,3-61,4)	22,5 (3-56)	bd.	26,0 (1-59)	bd.	bd.	bd.	średnia (SD): 24,7 (15,8)	20 (1-66) średnia (SD): 22,7 (14,72)	34 (2-72) średnia (SD): 33,1 (16,9)
Poziom IgE, mediana (zakres) [kU/l]	BEN/OMA	bd.	bd.	182,5 (31,1–645,5)	246,5 (29,0-384,0) średnia (SD): 202,0 (129,12)	bd.	196,4 (30,7-695,0) średnia (SD): 233,3 (153,43)	średnia (SD): 206,7 (140,50)	średnia (SD): 178,7 (134,5)	150 (21-607) średnia (SD): 197,6 (145,2)	164 (34-680) średnia (SD): 218,8 (165)
	PBO/SoC	bd.	bd.		216,0 (31,0-602,0) średnia (SD): 253,3 (189,03)	bd.	209,8 (30,9-675,3) średnia (SD): 231,4 (149,86)	średnia (SD): 274,9 (167,93)	średnia (SD): 175,1 (133,7)	138,0 (22-632) średnia (SD): 189,6 (153,1)	235 (33-639) średnia (SD): 249,2 (197)

Fasnera® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Kategoria	Grupa	EOS 150-350/µl, hICS+LABA+OCS		*Chipps 2018* BEN Q8W + SoC	*Chanez 2010* OMA + SoC	*ETOPA^* OMA + SoC	*EXALT* OMA + SoC		*EXTRA* OMA + SoC	*INNOVATE* OMA + SoC	*QUALITX* OMA + SoC
		SIROCCO/CALIMA BEN Q8W + SoC	*ANDHI* BEN Q8W + SoC				Ogólna	OCS			
Stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, n (%)	BEN/OMA	bd.	bd.	104 (13%)	3 (15%)	bd.	61 (22,4%)[$$]	59 (100%)	60[$$] (7,1%*)	49 (23,4%)	bd.
	PBO/SoC	bd.	bd.		4 (36,4%)	bd.	27 (21,1%)[$$]	23 (100%)		42 (20,0%)	bd.
Stosowanie LABA, n (%)	BEN/OMA	100%[&]	bd.	100%[$]	20 (100%)	112 (97,4%)	271 (99,6%)	bd.	bd.	209 (100%)	bd.
	PBO/SoC	100%[&]	bd.	100%[$]	11 (100%)	49 (100%)	128 (100%)	bd.	bd.	210 (100%)	bd.
Stosowanie wziewnych GKS, n %)	BEN/OMA	100%[&]	100%[&]	100%[$]	20 (100%)	115 (100%)	271 (99,6%)	bd.	bd.	209 (100%)	bd.
	PBO/SoC	100%[&]	100%[&]	100%[$]	11 (100%)	49 (100%)	128 (100%)	bd.	bd.	210 (100%)	bd.
Atopia (na podstawie testu Phadiatop), n (%)	BEN/OMA	11 (42,3%)	bd.	824 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	PBO/SoC	16 (53,3%)	bd.		bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Dodatni wynik testu alergenowego w wywiadzie, n (%)	BEN/OMA	13 (50,0%)	22 (61,1%)	bd.	20 (100%)	100%[&]	100%[&]	100%[&]	100%[&]	100%[&]	100%[&]
	PBO/SoC	14 (46,7%)	8 (57,1%)	bd.	11 (100%)	100%[&]	100%[&]	100%[&]	100%[&]	100%[&]	100%[&]

BDP – dipropionian beklometazonu (dawka w µg/dobę lub równoważnik), EOS – liczba eozynofili we krwi obwodowej, EOS 150-350/µl, hICS+LABA+OCS - podgrupy chorych z badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ANDHI* z wyjściową liczbą eozynofili we krwi 150-350/µl i leczonych wysokimi dawkami ICS w skojarzeniu z LABA oraz OCS, dla których dane nie były opublikowane i zostały dostarczone przez Podmiot Zamawiając, FLUT – propionian flutykazonu (dawka w µg/dzień lub równoważnik), FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, FVC - natężona pojemność życiowa;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane dotyczą podgrupy chorych z ciężką astmą, otrzymujących leczenie 4. stopnia według wytycznych GINA;

^^ w tym rasa azjatycka oraz rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku;

^^^ rasa orientalna;

[#] brak danych odnośnie rasy odpowiednio 9 (25,0%) i 7 (50%) pacjentów w grupach BEN Q8W + SoC i PBO + SoC badania *ANDHI*;

[##] natywne ludy Hawajów lub inni rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku, Indianie Amerykańscy lub natywne ludy Alaski oraz inne;

[###] w tym Indianie Amerykańscy, natywne ludy Alaski oraz inne;

@ klinicznie istotne zaostrzenia astmy;

@@ zaostrzenia wymagające zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych;

@@@ zaostrzenia w ciągu ostatnich 14 miesięcy;

[$] w publikacji nie sprecyzowano, czy wartości te odnoszą się do hospitalizacji wynikających z zaostrzeń astmy;

[$$] pacjenci stosujący glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe;

[$$$] chorzy otrzymujący OCS codziennie lub co drugi dzień

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[&] wynika to z kryteriów włączenia do badania.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

9.4 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Procedury stosowane w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO,* a także w próbach *ANDHI* oraz *ZONDA* zostały szczegółowo opisane w odpowiednich rozdziałach poświęconych tym badaniom. W skrócie pacjenci uwzględnieni w analizie *Chipps 2018* byli przydzielani do grup przyjmujących benralizumab stosowany co 8 lub co 4 tygodnie (grupa nieopisywana w niniejszym rozdziale ze względu na dawkowanie niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego) lub placebo jako terapia dodana do standardowej terapii astmy (SoC) w postaci wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych oraz długo działających β_2-agonistów. Chorzy mogli też stosować dodatkowe leki stosowane w terapii astmy, jeśli były przyjmowane przez co najmniej 30 dni przed badaniem.

We wszystkich opisywanych badaniach oceniających omalizumab interwencję stanowiło podskórne podanie tego leku, w dawce dopasowanej pod względem masy ciała chorego oraz całkowitego stężenia przeciwciał IgE, które było mierzone na początku badania. Dawka leku została dobrana w taki sposób, by zapewnić przynajmniej 0,016 mg leku na kilogram masy ciała dla każdej IU/ml przeciwciał IgE; w próbie *Chanez 2010* podano jedynie, że omalizumab podawano w dawce dopasowanej do stężenia przeciwciał IgE i masy ciała chorego, zgodnie z tablicami dawkowania leku. Lek podawano co 2 lub 4 tygodnie. W badaniu *ETOPA* wyjaśniono, że pacjenci wymagający miesięcznej dawki poniżej 300 mg (a w próbie *EXALT* 75mg-300 mg) otrzymywali iniekcję raz na 4 tygodnie, natomiast w przypadku pacjentów wymagających większych ilości leku (225mg-375 mg w próbie *EXALT*), dawka została podzielona i była podawana co 2 tygodnie, co miało zmniejszyć objętość pojedynczej iniekcji, a także zmniejszyć ich liczbę przy każdej wizycie. W tabeli poniżej zestawiono informacje odnośnie charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w każdym z ramion ocenianych badań.

Pacjenci zostali objęci najlepszą standardową opieką medyczną (SoC), i we wszystkich badaniach zostali podzieleni na dwie grupy, z których jedna otrzymywała omalizumab jako dodatkowy lek do już stosowanej terapii, a druga grupa nie otrzymywała omalizumabu. W badaniach przeprowadzonych z podwójnym zaślepieniem (*Chanez 2010*, *INNOVATE*, *EXTRA, Li 2020*), w grupie kontrolnej chorym podawano placebo w celu utrzymania tego zaślepienia.

Szczegóły dotyczące procedur stosowanych w opisywanych badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 173. Charakterystyka procedur medycznych, którym zostały poddane osoby badane w badaniach włączonych do porównania efektywności klinicznej benralizumabu i omalizumabu.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
Badania oceniające omalizumab			
Chanez 2010	Omalizumab (OMA)#, co 2 lub 4 tygodnie, w dawce dopasowanej do poziomu IgE w surowicy i m.c. + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) (nie zmieniana w trakcie badania)	Placebo (PBO) (sól fizjologiczna; podawane w takiej samej częstotliwości i objętości jak omalizumab) + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) (nie zmieniana w trakcie badania)	dozwolone: leczenie towarzyszące
ETOPA	Omalizumab (OMA), co 2## lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) (opieka medyczna i leczenie wg wytycznych NHLBI)	Standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) (opieka medyczna i leczenie wg wytycznych NHLBI)	salbutamol jako lek ratunkowy
EXALT	Omalizumab (OMA), 75-300 mg co 4 tygodnie lub 225-375 mg co 2 tygodnie, zgodnie z tabelą dawkowania, opartej na m.c. i całkowitej ilości przeciwciał IgE + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)	Standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) (ICS + LABA§)	▪ krótko działające β_2-mimetyki jako leki ratunkowe ▪ OCS, teofilina, kromony, leki przeciwleukotrienowe (jeśli stosowane w stabilnej dawce na > 4 tygodnie przed randomizacją)
EXTRA	Omalizumab (OMA), co 2 lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) (wysokie dawki ICS, ≥ 500 mg/ 2 × dzień [flutykazon] + LABA)	Placebo (PBO) + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) (wysokie dawki ICS, ≥ 500 mg/2 × dzień [flutykazon] + LABA)	▪ albuterol jako lek ratunkowy ▪ OCS w celu leczenia zaostrzeń astmy^ ▪ leki przeciwleukotrienowe (w tym montelukast i zafirlukast); zileuton; doustne, wziewne lub donosowe leki przeciwcholinergiczne; stabilizatory komórek tucznych (w tym kromoglikan i nedokromil); immunoterapia swoista; teofilina; leczenie podtrzymujące OCS stosowane przewlekle^^ ▪ w trakcie fazy wstępnej chorym nie wolno było stosować lewalbuterolu, soli złota, antybiotyków makrolidowych, metotreksatu, cyklosporyny, dożylnych immunoglobulin lub immunosupresantów

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
INNOVATE	Omalizumab (OMA), co 2 lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) (opieka medyczna i leczenie wg wytycznych GINA z 2002 r.)	Placebo (PBO) (dopasowane do omalizumabu) + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) (opieka medyczna oraz leczenie wg wytycznych GINA z 2002 r., stała dawka leków)	▪ krótko działające β_2-mimetyki jako leki ratunkowe ▪ dodatkowe leki przeciwastmatyczne: przyjmowane regularnie od ≥ 4 tygodni przed randomizacją (teofilina, doustne β_2-mimetyki i antyleukotrieny) oraz utrzymywanie terapii OCS (do 20 mg/dzień), pod warunkiem wystąpienia ≥ 1 pogorszenia astmy podczas 12 miesięcy ich stosowania
QUALITX	Omalizumab (OMA), co 2 lub 4 tygodnie, w dawce 150-375 mg dopasowanej na podstawie IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE i m.c.+ standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) (LABA + ICS)	Standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) (ICS + LABA)	▪ nie sprecyzowano
Li 2020	Omalizumab (OMA): w dawce dopasowanej według zaleceń do stężenia IgE oraz masy ciała (≥ 0,016 mg/kg/IgE-IU/ml, co 4 tygodnie) + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)	Placebo (PBO) (dopasowane do omalizumabu) + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)	▪ Dopuszczono ratunkowe zastosowanie wziewnego salbutamolu
Badania oceniające benralizumab			
analiza *Chipps 2018* (zastosowana interwencja była identyczna w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO*)	Benralizumab w dawce 30 mg (1 ml roztworu o stężeniu 30 mg/ml) podawany podskórnie co 4 tygodnie w przypadku pierwszych 3 dawek, a następnie co 4 tygodnie na zmianę z preparatem placebo podawanym podskórnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) (LABA + ICS)	Preparat **placebo** podawany podskórnie co 4 tygodnie+ standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) (LABA + ICS)	▪ krótko działające β_2-mimetyki jako leki ratunkowe ▪ dodatkowe leki przeciwastmatyczne: przyjmowane regularnie od ≥ 30 dni przed badaniem (np. tiotropium, antagonisty receptora leukotrienowego, kromony, teofiliny i doustne glikokortykosteroidy) ▪ doustne lub inne ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy w leczeniu zaostrzeń astmy ▪ niedozwolone leki: o krótko działające leki antycholinergiczne (np. ipratropium) w ramach leczenia ratunkowego w przypadku pogorszenia objawów astmy poza leczeniem zaostrzeń astmy; o leki z grupy długo działających β2-agonistów w

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
			łagodzeniu objawów astmy; o leki immunosupresyjne (poza stabilnymi dawkami doustnych glikokortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym astmy oraz poza środkami działającymi miejscowo, w przypadku których decyzję co do stosowania pozostawiono badaczowi) lub szczepionki żywe/atenuowane; o immunoterapia alergenowej (we wstrzyknięciach) w dniu podania badanego leku; o inhibitory 5-ipooksygenazy; o roflumislast; o leki β-adrenolityczne stosowane doustnie lub miejscowo do oka.

ICS - wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*); OCS - doustne kortykosteroidy (ang. *oral corticosteroids*); LABA - długo działające β_2-mimetyki (ang. *long acting beta agonists*);

\# dostarczony w postaci sterylnego, suchego proszku do sporządzenia roztworu;

\## u chorych wymagający dawki leku ≥ 300 mg;

$ przyjęto na podstawie kryteriów selekcji chorych;

^ dozwolone dostosowywanie dawkowania; w przypadku pozostałych leków stosowanych w badaniu (omalizumab, ICS, LABA i inne leki przeciwastmatyczne) zabroniona była zmiana dawkowania;

^^ w tym: prednizon w dawce 2-40 mg/dzień lub 5-80 mg co drugi dzień przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą skryningową (lub równoważna dawka innego kortykosteroidu); chorzy zaklasyfikowani byli jako grupa M3 terapii astmy jeśli wyjściowo stosowali OCS przewlekle lub mieli ≥ 4 zaostrzenia astmy w trakcie poprzedniego roku wymagające leczenia OCS.

We wszystkich badaniach (w tym w analizie *Chipps 2018*) chorzy podczas okresu obserwacji kontynuowali dotychczasową terapię przeciwastmatyczną, która odpowiadała rekomendacjom GINA odnośnie leczenia stopnia 4. i wymagała podawania wysokich dawek ICS i długo działających β_2-mimetyków (LABA) (co wynikało z kryteriów włączenia dotyczących wcześniejszej terapii lub było bezpośrednio zaznaczone w próbie *INNOVATE*). W badaniach *INNOVATE* i *EXALT* zaznaczono, że w fazie wstępnej możliwa była zmiana dawki podawanych leków w celu zoptymalizowania terapii (jednak nie później niż do 4. tygodnia przed fazą główną), po rozpoczęciu fazy głównej takie dostosowywanie dawki nie było już dozwolone (stała dawka leków). W próbie *Li 2020* przez pierwsze 2 tygodnie fazy wstępnej prowadzono optymalizację stosowanego leczenia standardowego, ale nie podano szczegółów. Natomiast w badaniu *EXTRA* w trakcie fazy wstępnej nie wprowadzono dostosowywania dawki leków na astmę i zabronione było wprowadzanie nowych leków. Chorzy pozostawali w tej fazie aż do stwierdzenia w 2 kolejnych tygodniach niewystarczającej kontroli objawów choroby, pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

W badaniach *CALIMA* i *SIROCCO* zmiany dawek stosowanej przed badaniem terapii przeciwastmatycznej były niezalecane, z wyjątkiem sytuacji zaistnienia konieczności klinicznej.

W badaniach *CALIMA*, *SIROCCO* (oceniających benralizumab), *ETOPA*, *INNOVATE*, *EXTRA, EXALT* oraz *Li 2020* podano, że pacjenci mogli korzystać z leków ratunkowych (podawanych w nagłej sytuacji) z grupy krótko działających agonistów receptorów β_2-adrenergicznych (SABA, z ang. *short acting beta agonists*) (wyłącznie salbutamol w *ETOPA*, *EXTRA* i *Li 2020*); chorzy odnotowywali konieczność użycia takich leków w codziennie prowadzonych dzienniczkach. W większości badań (w tym w analizie *Chipps 2018*) dopuszczono stosowanie dodatkowych leków przeciwastmatycznych, jeśli były stosowane regularnie przed rozpoczęciem badania albo w przypadku występowania zaostrzeń choroby (szczegóły na ten temat zawiera tabela powyżej).

9.5 Skuteczność kliniczna

W ramach porównania pośredniego oceny skuteczności klinicznej zaplanowano ocenę w zakresie wybranych punktów końcowych: rocznej częstości zaostrzeń astmy (w tym zaostrzeń wymagających hospitalizacji), zmiany wartości parametru czynności płuc FEV_1, zmiany wyniku kwestionariusza ACQ, zmian wyniku kwestionariusza AQLQ (ocena jakości życia) oraz oceny zużycia doustnych glikokortykosteroidów: procentowego zmniejszenia dawki w stosunku do wyjściowej, oraz odsetka pacjentów którzy mogli zrezygnować z terapii doustnymi glikokortykosteroidami.

Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w rozdziałach poniżej. W każdym przypadku określono źródło danych wykorzystanych po stronie benralizumabu oraz omalizumabu. Dla oceny rocznej częstości zaostrzeń oceniano względną częstość (ang. *rate ratio*) pomiędzy grupą benralizumabu oraz omalizumabu, i została ona zdefiniowana jako stosunek rocznej częstości zaostrzeń w grupie benralizumabu do rocznej częstości zaostrzeń w grupie omalizumabu. Dla oceny odsetka pacjentów, którzy mieli możliwość zakończenia terapii OCS, użyto wskaźnika korzyści względnej (ang. *relative benefit*, RB) wyrażonego przez stosunek prawdopodobieństwa możliwości zakończenia terapii OCS w grupie benralizumabu do grupy omalizumabu. W przypadku pozostałych punktów końcowych, liczono różnicę średnich wartości pomiędzy ocenianymi lekami (MD, ang. *mean difference*).

Większość ocenianych punktów końcowych była jednoznacznie zdefiniowana i nie było różnic pomiędzy badaniami w ich definicji, natomiast odnotowano niewielkie różnice w definicji zaostrzeń astmy – podsumowano je w tabeli poniżej.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 174. Definicje zaostrzeń astmy w badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim (BEN vs OMA).

Badania oceniające benralizumab	Badania oceniające omalizumab
Ogółem, w analizach wykorzystanych po stronie benralizumabu zaostrzenie astmy definiowano jako pogorszenie objawów astmy prowadzące do: ▪ konieczności stosowania systemowych kortykosteroidów lub czasowego zwiększenia dawki standardowych kortykosteroidów doustnych przez ≥ 3 dni lub 1 dawki w formie iniekcji ▪ wizyty na oddziale ratunkowym lub pilnej opieki zdrowotnej (< 24 godzin) w wyniku konieczności podania systemowych kortykosteroidów ▪ hospitalizacji (≥ 24 h)	*ETOPA, EXALT, INNOVATE* oraz *Li 2020* Zaostrzenie astmy definiowano jako pogorszenie objawów astmy wymagające leczenia systemowego w postaci podania doustnych lub dożylnych kortykosteroidów *EXTRA* Zaostrzenie astmy definiowano jako pogorszenie objawów astmy wymagające leczenia systemowego w postaci podania doustnych lub dożylnych kortykosteroidów przez ≥ 3 dni, a w przypadku osób stosujących systemowe kortykosteroidy wymagano zwiększenia ich dawki o przynajmniej 20 mg (prednizonu lub równoważnej innemu OCS)

9.5.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy

9.5.1.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego benralizumabu oraz omalizumabu w zakresie wpływu na roczną częstość zaostrzeń astmy (AER) u pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymujących wyjściowo OCS. Dane po stronie benralizumabu pochodziły z metaanalizy badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ANDHI*, przeprowadzonej w oparciu o materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny, natomiast dane po stronie omalizumabu pochodziły z metaanalizy badań *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA* oraz *INNOVATE*.

Tabela 175. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AER; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC częstość względna AER (95% CI)	OMA vs PBO + SoC, częstość względna AER (95% CI)
Benralizumab: nieopublikowane dane, metaanaliza badań *SIROCCO/CALIMA/ANDHI* Omalizumab: metaanaliza *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *INNOVATE*	**0,36 (0,23; 0,56); IS**	**0,61 (0,47; 0,79); IS**
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	**0,59 (0,35; 0,99); IS**	

IS istotne statystycznie.

Zarówno benralizumab, jak i omalizumab istotnie zmniejszały roczną częstość zaostrzeń w porównaniu do standardowego leczenia przeciw astmie, ale efekt po stronie benralizumabu był istotnie wyższy:

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

uzyskany w porównaniu pośrednim iloraz rocznej częstości zaostrzeń u pacjentów otrzymujących benralizumab w porównaniu do chorych otrzymujących omalizumab wyniósł 0,59 (95% CI: 0,35; 0,99), co wskazywało na 41% zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń po zastosowaniu benralizumabu, w porównaniu do omalizumabu. Wynik był istotny, przy czym górna granica przedziału ufności wskazywała, że zbliżano się do granicy istotności.

9.5.1.2 BEN w populacji < 300 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego, gdy po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla populacji < 300 komórek/µl, która otrzymywała wyjściowo OCS. Dane pochodziły z publikacji *Bleecker 2018* i dotyczyły analizy badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*. Po stronie omalizumabu wykorzystano dane z metaanalizy badań *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *INNOVATE*.

Tabela 176. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AER; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC częstość względna AER (95% CI)	OMA vs PBO + SoC, częstość względna AER (95% CI)
Benralizumab: badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Bleecker 2018*) Omalizumab: metaanaliza *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *INNOVATE*	**0,44 (0,26; 0,74); IS**	**0,61 (0,47; 0,79); IS**
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	0,72 (0,40; 1,29); NS	

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

W przeprowadzonej analizie zarówno benralizumab, jak i omalizumab istotnie zmniejszały roczną częstość zaostrzeń astmy, ale różnice w skuteczności nie osiągnęły progu znamienności statystycznej – stosunek średnich rocznych częstości zaostrzeń w grupie benralizumabu do grupy omalizumabu wyniósł 0,72 (95% CI: 0,40; 1,29).

9.5.1.3 BEN w populacji kwalifikującej się do leczenia omalizumabem (dane z *Chipps 2018*) vs OMA

W tabeli poniżej zamieszczono dane źródłowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oraz wyniki tego porównania, dla wariantu analizy w którym po stronie omalizumabu wykorzystano dane z publikacji *Chipps 2018*, gdzie przeprowadzono analizę skuteczności benralizumabu w populacji pacjentów, która potencjalnie spełniałaby również kryteria kwalifikacji do omalizumabu – w publikacji przedstawiono

zarówno wyniki dla całej takiej populacji, jak również podgrupy chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (niezależnie od stosowanych wyjściowo OCS).

Tabela 177. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AER, dane po stronie benralizumabu dla populacji spełniającej kryteria leczenia omalizumabem, ogółem oraz w podgrupie pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (publikacja *Chipps 2018*), dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC częstość względna AER (95% CI)	OMA vs PBO + SoC, częstość względna AER (95% CI)
Populacja po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, podgrupa pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl		
Benralizumab: *Chipps 2018* Omalizumab: metaanaliza *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *INNOVATE*	0,74 (0,51; 1,06); NS	**0,61 (0,47; 0,79); IS**
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	1,21 (0,77; 1,90); NS	
Populacja po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, ogółem		
Benralizumab: *Chipps 2018* Omalizumab: metaanaliza *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *INNOVATE*	**0,63 (0,50; 0,81); IS**	**0,61 (0,47; 0,79); IS**
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	1,03 (0,72; 1,47); NS	

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

Leczenie benralizumabem wiązało się z podobną częstością występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku w porównaniu do terapii omalizumabem; różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami nie były istotne statystycznie zarówno w wariancie analizy, gdy po stronie benralizumabu uwzględniono dane dla podgrupy pacjentów z eozynofilią < 300 komórek/µl, jak i całą populację oceniana w ramach publikacji *Chipps 2018*: odpowiednio częstość względna wyniosła 1,21 (95% CI: 0,77; 1,90) oraz 1,03 (95% CI: 0,72; 1,47).

9.5.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji

9.5.2.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie porównania pośredniego rocznej częstości zaostrzeń astmy, które wymagały hospitalizacji – po stronie benralizumabu wykorzystano dane z połączonej analizy badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, natomiast po stronie omalizumabu wykorzystano dane z metaanalizy badań *EXALT* oraz *INNOVATE*.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 178. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AER wymagających hospitalizacji; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC częstość względna AER (95% CI)	OMA vs PBO + SoC, częstość względna AER (95% CI)
Benralizumab: nieopublikowane dane, połączona analiza badań *SIROCCO/CALIMA* Omalizumab: metaanaliza badań *EXALT* oraz *INNOVATE*	0,33 (0,03; 3,99); NS	**0,45 (0,24; 0,84); IS**
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	0,73 (0,06; 9,15); NS	

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

W porównaniu benralizumabu ze standardową terapią obserwowano liczbowo zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji, ale nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami, natomiast po stronie omalizumabu obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń w porównaniu ze standardową terapią. Wyniki porównania pośredniego wskazywały jednak na brak istotnych różnic pomiędzy benralizumabem oraz omalizumabem –względna częstość rocznych zaostrzeń wymagających hospitalizacji wyniosła 0,73 (95% CI: 0,06; 9,15).

9.5.3 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela

9.5.3.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS

W tabeli poniżej przedstawiono wariant analizy porównania pośredniego benralizumabu oraz omalizumabu dla oceny zmian FEV_1 mierzonej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela, w którym po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymujących wyjściowo OCS – dane pochodziły z metaanalizy badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ANDHI*, przeprowadzonej w oparciu o materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny. Po stronie omalizumabu wykorzystano dane z metaanalizy badań *EXALT* oraz *QUALITX*. Za istotnie kliniczną zmianę przyjmuje się ≥ 200 ml (*Kreindler 2020*).

Tabela 179. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian FEV_1; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC MD (95% CI)	OMA vs PBO + SoC MD (95% CI)
Benralizumab: nieopublikowane dane, metaanaliza *SIROCCO/CALIMA/ANDHI* Omalizumab: metaanaliza *EXALT* i *QUALITX*	0,090 (-0,052; 0,232); NS	**0,13 (0,05; 0,21); IS**
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	-0,040 (-0,203; 0,123); NS	

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

Wyniki po stronie benralizumabu wskazywały na brak istotnych różnic w zmianie FEV_1 w porównaniu benralizumabu oraz standardowej terapii w ramach opisywanej populacji, z kolei wyniki po stronie omalizumabu wskazywały na istotne zwiększenie wartości FEV_1 po zastosowaniu omalizumabu względem standardowego leczenia. Porównanie benralizumabu z omalizumabem świadczyło jednak o podobnej skuteczności obu tych leków – różnica w średniej zmianie FEV_1 pomiędzy nimi wyniosła -0,040 (95% CI: -0,203; 0,123), nie była więc istotna statystycznie. Obserwowane różnice nie były istotne klinicznie (zmiana o przynajmniej 200 ml).

9.5.3.2 BEN w populacji < 300 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniku wariantu porównania pośredniego dla oceny zmian FEV_1, w którym po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla populacji < 300 komórek/µl, która otrzymywała wyjściowo OCS (dane z połączonej analizy badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, przedstawionej w publikacji *Bleecker 2018*). Z kolei po stronie omalizumabu wykorzystano dane z metaanaliz badań *EXALT* oraz *QUALITX*.

Tabela 180. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian FEV_1; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC MD (95% CI)	OMA vs PBO + SoC MD (95% CI)
Benralizumab: łączna analiza badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Bleecker 2018*) Omalizumab: metaanaliza badań *EXALT* i *QUALITX*	0,07 (-0,10; 0,23); NS	**0,13 (0,05; 0,21); IS**
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	-0,060 (-0,243; 0,123); NS	

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

W porównaniu benralizumabu ze standardową terapią, w ramach opisywanej podgrupy nie odnotowano znamiennych różnic, natomiast omalizumab istotnie poprawiał wartość FEV_1 względem standardowego leczenia. Różnice pomiędzy benralizumabem oraz omalizumabem we wpływie na wartość FEV_1 nie były jednak znamienne statystycznie, co wskazuje na podobną efektywność obu leków w zakresie poprawy FEV_1: MD = -0,060 (95% CI: -0,243; 0,123), a wynik nie świadczył o istotności klinicznej różnic.

9.5.3.3 BEN w populacji kwalifikującej się do leczenia omalizumabem (dane z Chipps 2018) vs OMA

W opisywanym wariancie analizy przeprowadzono porównanie pośrednie dla oceny zmiany wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej przed podaniem leków rozkurczających oskrzela. Uwzględniono dane z publikacji *Chipps 2018* dla benralizumabu (wyniki w podgrupie chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl oraz w całej populacji uwzględnionej w publikacji) oraz metaanalizę prób *EXALT* i *QUALITX,* oceniających omalizumab. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 181. Wyniki porównania pośredniego dla oceny FEV_1 przed podaniem leków rozkurczających oskrzela, dane po stronie benralizumabu dla populacji spełniającej kryteria leczenia omalizumabem, ogółem oraz w podgrupie pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (publikacja *Chipps 2018*), dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC MD (95% CI)	OMA vs PBO + SoC MD (95% CI)
Populacja po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, podgrupa pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl		
Benralizumab*: Chipps 2018* Omalizumab: metaanaliza *EXALT* i *QUALITX*	-0,007 (-0,130; 0,117)	**0,13 (0,05; 0,21)**
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	-0,137 (-0,284; 0,010); NS	
Populacja po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, ogółem		
Benralizumab*: Chipps 2018* Omalizumab: metaanaliza *EXALT* i *QUALITX*	0,055 (-0,025; 0,136)	**0,13 (0,05; 0,21)**
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	-0,075 (-0,188; 0,038); NS	

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

Średnie zmiany wartości FEV_1 były podobne w przypadku obu interwencji – nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zmianie wartości parametru FEV_1 zarówno w przypadku wykorzystania po stronie benralizumabu danych dla podgrupy chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, MD = -0,137

(95% CI: -0,284; 0,010), jak i uwzględnienia całej grupy ocenianej w ramach publikacji *Chipps 2018*: MD = -0,075 (95% CI: -0,188; 0,038).

9.5.4 Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ

9.5.4.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego benralizumabu oraz omalizumabu (ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ-6 po stronie benralizumabu oraz zmian wyniku kwestionariusza ACQ po stronie omalizumabu) dla wariantu analizy, w którym dane po stronie benralizumabu pochodziły z metaanalizy badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ANDHI*, przeprowadzonej w oparciu o materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny, u pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymujących wyjściowo OCS. Dane po stronie omalizumabu pochodziły z metaanalizy badań *EXALT* oraz *Li 2020*.

Tabela 182. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian wyniku ACQ; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC MD (95% CI)	OMA vs PBO + SoC MD (95% CI)
Benralizumab: nieopublikowane dane, metaanaliza *SIROCCO/CALIMA/ANDHI* Omalizumab: metaanaliza badań *EXALT* i *Li 2020*	-0,327 (-0,764; 0,110); NS	-0,47 (-1,25; 0,32); NS
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	0,139 (-0,758; 1,037); NS	

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

W przypadku obu leków obserwowano liczbowo poprawę (zmniejszenie) wyniku kwestionariusza ACQ w porównaniu ze standardową terapią, ale obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie. W porównanie benralizumabu z omalizumabem również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic: MD = 0,139 (95% CI: -0,758; 1,037). Różnice nie osiągnęły również progu minimalnej istotności klinicznej (0,5 punktu).

9.5.4.2 BEN w populacji < 300 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniku wariantu porównania pośredniego dla oceny zmian wyniku kwestionariusza ACQ – w wariancie tym po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla populacji chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, która otrzymywała wyjściowo OCS (dane z połączonej analizy

badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, przedstawionej w publikacji *Bleecker 2018*). Z kolei po stronie omalizumabu wykorzystano dane z metaanalizy badań *EXALT* oraz *Li 2020*.

Tabela 183. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian wyniku ACQ; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC MD (95% CI)	OMA vs PBO + SoC MD (95% CI)
Benralizumab: badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Bleecker 2018*) Omalizumab: metaanaliza badań *EXALT* i *Li 2020*	-0,47 (-0,99; 0,04); NS	-0,47 (-1,25; 0,32); NS
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	-0,004 (-0,942; 0,934); NS	

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w przypadku benralizumabu, jak i omalizumabu obserwowano liczbowo większą poprawę wyniku kwestionariusza ACQ (zmniejszenie wyniku) w stosunku do leczenia standardowego, ale w obu przypadkach różnice nie były znamienne statystycznie. W porównaniu benralizumabu z omalizumabem również nie stwierdzono statystycznie istotnej (ani klinicznie istotnej) różnicy w zmianie wyniku kwestionariusza ACQ-6: MD = -0,004 (95% CI: -0,942; 0,934).

9.5.4.3 BEN w populacji kwalifikującej się do leczenia omalizumabem (dane z *Chipps 2018*) vs OMA

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla wariantu analizy, w którym po stronie benralizumabu wykorzystano dane z publikacji *Chipps 2018*, dla populacji chorych leczonych benralizumabem, która kwalifikowałaby się również do terapii omalizumabem. Dane w tej publikacji przedstawiono dla chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl oraz w całej uwzględnionej w tej analizie grupie. Po stronie omalizumabu wykorzystano dane z metaanalizy badań *EXALT* i *Li 2020*.

Tabela 184. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ACQ, dane po stronie benralizumabu dla populacji spełniającej kryteria leczenia omalizumabem, ogółem oraz w podgrupie pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (publikacja *Chipps 2018*), dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC MD (95% CI)	OMA vs PBO + SoC MD (95% CI)
Populacja po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, podgrupa pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl		
Benralizumab*: Chipps 2018*		
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	-0,03 (-0,31; 0,24); NS	-0,47 (-1,25; 0,32); NS
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	0,436 (-0,395; 1,267); NS	
Populacja po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, ogółem		
Benralizumab*: Chipps 2018*		
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	**-0,17 (-0,34;-0,00); IS**	-0,47 (-1,25; 0,32); NS
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	0,296 (-0,506; 1,098); NS	

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

Leczenie benralizumabem wiązało się z istotną poprawą wyniku kwestionariusza ACQ w porównaniu do terapii kontrolnej, podczas gdy leczenie omalizumabem nie skutkowało istotną zmianą wyniku ACQ w porównaniu z placebo W porównaniu podgrupy z eozynofilią < 300 komórek/µl, do omalizumabu, różnice w skuteczności obu leków nie były statystycznie istotne, MD = 0,436 (95% CI: -0,395; 1,267), podobnie w przypadku wykorzystania po stronie benralizumabu danych dla całej grupy opisanej w publikacji *Chipps 2018*, MD = 0,296 (95% CI: -0,506; 1,098). W obu przypadkach nie odnotowano różnicy istotnej klinicznie (≥ 0,5 punktu).

9.5.5 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ

9.5.5.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego benralizumabu oraz omalizumabu w zakresie wpływu jakość życia pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymujących wyjściowo OCS. Dane po stronie benralizumabu pochodziły z metaanalizy badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ANDHI*, przeprowadzonej w oparciu o materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny,

natomiast dane po stronie omalizumabu pochodziły z metaanalizy badań *ETOPA*, *EXTRA*, *INNOVATE*, *QUALTX* oraz *Li 2020.*

Tabela 185. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian wyniku kwestionariusza AQLQ; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC MD (95% CI)	OMA vs PBO + SoC MD (95% CI)
Benralizumab: nieopublikowane dane, *SIROCCO/CALIMA* Omalizumab: metaanaliza *ETOPA, EXTRA, INNOVATE, QUALTX* oraz *Li 2020*	0,07 (-0,45; 0,59); NS	**0,66 (0,23; 1,10); IS**
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	-0,595(-1,271; 0,082); NS	

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

W przeprowadzonej analizie nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w zmianie wyniku oceny kwestionariusza AQLQ pomiędzy grupami otrzymującymi benralizumab i omalizumab – MD = -0,595 (95% CI: -1,271; 0,082), co świadczy o podobnym wpływie na jakość życia obu terapii, choć wynik wskazywał na istotność kliniczną efektu (różnica ≥ 0,5 punktu).

9.5.5.2 BEN w populacji kwalifikującej się do leczenia omalizumabem (dane z *Chipps 2018*) vs OMA

Aby ocenić jakość życia pacjentów po zastosowaniu badanych interwencji, wykonano porównanie pośrednie zmian ogólnego wyniku kwestionariusza AQLQ, wykorzystując dane z publikacji *Chipps 2018* oraz z metaanalizy badań *ETOPA, EXTRA, INNOVATE* i *QUALTX.* Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 186. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian wyniku kwestionariusza AQLQ, dane po stronie benralizumabu dla populacji spełniającej kryteria leczenia omalizumabem, ogółem oraz w podgrupie pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (publikacja *Chipps 2018*), dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC MD (95% CI)	OMA vs PBO + SoC MD (95% CI)
Populacja po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, podgrupa pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl		
Benralizumab: *Chipps 2018* Omalizumab: metaanaliza *ETOPA, EXTRA, INNOVATE, QUALTX* oraz *Li 2020*	-0,03 (-0,31; 0,25); NS	**0,66 (0,23; 1,10); IS**
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	-0,695 (-1,210;-0,179); IS	

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC MD (95% CI)	OMA vs PBO + SoC MD (95% CI)
Populacja po stronie benralizumabu spełniająca kryteria leczenia omalizumabem, ogółem		
Benralizumab: *Chipps 2018* Omalizumab: metaanaliza *ETOPA, EXTRA, INNOVATE, QUALTX* oraz *Li 2020*	0,1 (-0,08; 0,28); NS	**0,66 (0,23; 1,10); IS**
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	**-0,565 (-1,033;-0,096); IS**	

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl po stronie benralizumabu, obserwowano nieznaczne pogorszenie wyniku oceny jakości życia wobec grupy standardowej terapii, ale różnice te nie były znamienne statystycznie. Z kolei po stronie omalizumab obserwowano istotną poprawę jakości życia w porównaniu z leczeniem kontrolnym. Różnice w skuteczności obu leków w poprawie jakości życia pacjentów były istotne statystycznie i wskazywały na korzyść omalizumabu: różnica średnich zmian wyniku AQLQ w grupie benralizumabu względem grupy omalizumab wyniosła -0,695 (95% CI: -1,210; -0,179).

Podobne zależności obserwowano w przypadku uwzględnienia całej grupy otrzymującej benralizumab, przedstawionej w publikacji *Chipps 2018* – różnica w zmianie wyniku kwestionariusza AQLQ pomiędzy grupami leczonymi benralizumabem i omalizumabem wyniosła -0,565 (95% CI: -1,033; -0,096) i również była znamienna statystycznie.

W obu przypadkach, obserwowano różnice świadczyły o klinicznie istotnym efekcie (zmiana o ≥ 0,5 punktu).

9.5.6 Zmniejszenie zużycia doustnych kortykosteroidów

9.5.6.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego benralizumabu i omalizumabu dla procentowej zmiany dawki OCS (w stosunku do wartości wyjściowej). Dane po stronie benralizumabu zaczerpnięto z nieopublikowanej analizy dodatkowej badania *ZONDA*, natomiast po stronie omalizumabu z badania *EXALT* (publikacja *Siergiejko 2011*). Analizy w obu przypadkach dotyczyły populacji otrzymującej wyjściowo OCS

Tabela 187. Wyniki porównania pośredniego dla oceny procentowej zmiany dawki OCS; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC MD (95% CI)	OMA vs PBO + SoC MD (95% CI)
Benralizumab: nieopublikowane dane, badanie *ZONDA* Omalizumab: badanie *EXALT* (publikacja *Siergiejko 2011*)	-11,11 (-39,73; 17,51)^; NS	**-63,3 (-93,08;-33,52)^; IS**
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	**52,19 (10,89; 93,49)^; IS**	

^ różnica (w punktach procentowych) procentowej zmiany od wartości wyjściowej dawki OCS;
IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno benralizumab, jak i omalizumab pozwalały na zmniejszenie stosowania doustnych OCS w porównaniu ze standardową terapią, ale efekt w przypadku omalizumabu był większy i istotny statystycznie. Wynik porównania pośredniego wskazywał na istotne różnice między grupami: MD = 52,19 (95% CI: 10,89; 93,49) punktów procentowych. Istotne różnice mogą wynikać z faktu, że w badaniu *EXALT* obserwowano duże zmniejszenie dawki OCS w grupie omalizumabu (-45,0% [SD: 50,22%]), podczas gdy w grupie otrzymującej standardową terapię odnotowano wzrost zużycia OCS: zmiana wyniosła 18,3% (SD: 85,13%). Z kolei, po stronie benralizumabu zarówno w grupie otrzymującej benralizumab, jaki i standardową terapię, obserwowano zmniejszenie zużycia OCS – zmiany procentowe dawki OCS wyniosły odpowiednio -51,96% (SD: 46,515%) oraz -40,85% (SD: 45,753%).

9.5.7 Zakończenie terapii doustnymi kortykosteroidami

9.5.7.1 BEN w populacji ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS

Informacje o możliwości zakończenia terapii OCS podczas terapii benralizumabem oraz omalizumabem zaczerpnięto z nieopublikowanej analizy badania *ZONDA*, natomiast po stronie omalizumabu z badania *EXALT* (publikacja *Siergiejko 2011*). Analizy w obu przypadkach dotyczyły populacji otrzymującej wyjściowo OCS. Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 188. Wyniki porównania pośredniego dla oceny prawdopodobieństwa zakończenia terapii OCS; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC RB (95% CI)	OMA vs PBO + SoC, RB (95% CI)
Benralizumab: nieopublikowane dane, badanie *ZONDA* Omalizumab: badanie *EXALT* (publikacja *Siergiejko 2011*)	1,42 (0,41; 4,89); NS	2,47 (0,81; 7,55); NS
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	0,57 (0,11; 3,05); NS	

NS nieistotne statystycznie;
RB korzyść względna.

Prawdopodobieństwo zakończenia terapii OCS po zastosowaniu benralizumabu oraz omalizumabu było liczbowo większe wobec terapii standardowej, ale nie obserwowano statystycznie istotnych efektów. Podobnie, nie stwierdzono by możliwość zakończenia terapii OCS różniła się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi benralizumab a omalizumab: RB = 0,57 (95% CI: 0,11; 3,05).

9.6 Bezpieczeństwo

W ramach porównania pośredniego bezpieczeństwa benralizumabu oraz omalizumabu uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, oraz zdarzenia niepożądane skutkujące zakończeniem leczenia, a także poszczególne zdarzenia niepożądane (wskazywane jako najczęstsze dla ocenianych leków): ból głowy, zapalenie (ból) gardła, oraz reakcje w miejscu iniekcji. Po stronie benralizumabu wykorzystano dane dotyczące bezpieczeństwa dla całej ocenianej populacji badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (w miarę możliwości wykorzystano wynik metaanalizy tych badań), po stronie omalizumabu również wykorzystano dane dla całej populacji odnalezionych badań. Dane dla populacji ogólnej po stronie benralizumabu zostały wybrane z uwagi na fakt, że nie ma dostępnych danych dla oceny bezpieczeństwa w populacji zbliżonej do docelowej, nie ma również oceny bezpieczeństwa w podgrupie chorych, którzy kwalifikowaliby się jednocześnie do leczenia benralizumabem oraz omalizumabem. Dodatkowo, konkretny fenotyp astmy nie powinien mieć wpływu na bezpieczeństwo stosowanego leczenia, więc wybór najszerszej dostępnej populacji, pozwalającej na ocenę w dużej populacji pacjentów jest zasadnym podejściem. Najszerszą dostępną populację stanowiła ogólna populacja badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*.

9.6.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych podczas terapii benralizumabem i omalizumabem. Po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla populacji ogólnej badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, natomiast po stronie omalizumabu dane dla populacji ogólnej badań *Chanez 2010*, *EXALT*, *EXTRA* oraz *INNOVATE*.

Tabela 189. Wyniki porównania pośredniego dla oceny jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC RR (95% CI)	OMA vs PBO + SoC, RR (95% CI)
Benralizumab: metaanaliza badań *SIROCCO* i *CALIMA* Omalizumab: metaanaliza *Chanez 2010*, *EXALT*, *EXTRA*, *INNOVATE*	0,95 (0,90; 1,00); NS	1,03 (0,93; 1,14); NS
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	0,92 (0,82; 1,03); NS	

NS nieistotne statystycznie;
RR ryzyko względne.

Profil bezpieczeństwa obu leków był dobry, i ogółem nie stwierdzono znamiennych różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii benralizumabem i omalizumabem, a standardową terapią stosowaną w ciężkiej astmie. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono również istotnych różnic w ryzyko pojawienia się jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego podczas terapii benralizumabem i omalizumabem, RR = 0,92 (95% CI: 0,82; 1,03).

9.6.2 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs) podczas terapii benralizumabem oraz omalizumabem. Dane po stronie benralizumabu pochodziły z metaanalizy danych dla badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* w populacji ogólnej, natomiast dane po stronie omalizumabu pochodziły z metaanalizy badań *Chanez 2010*, *EXALT*, *EXTRA* oraz *INNOVATE*.

Tabela 190. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs); benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC RR (95% CI)	OMA vs PBO + SoC, RR (95% CI)
Benralizumab: metaanaliza badań *SIROCCO* i *CALIMA* Omalizumab: metaanaliza *Chanez 2010*, *EXALT*, *EXTRA*, *INNOVATE*	0,82 (0,64; 1,07); NS	0,85 (0,64; 1,11); NS
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	0,96 (0,66; 1,41); NS	

NS nieistotne statystycznie;
RR ryzyko względne.

Ryzyko pojawienia się SAEs nie różniło się istotnie pomiędzy benralizumabem, omalizumabem i standardowym leczeniem, a obliczone ryzyka względne wystąpienia takich zdarzeń względem leczenia standardowego były zbliżone dla benralizumabu oraz omalizumabu, odpowiednio 0,82 (95% CI: 0,64; 1,07) i 0,85 (95% CI: 0,64; 1,11). Porównanie pośrednie obu leków wskazywało na brak istotnych różnic w pojawieniu się ciężkich zdarzeń niepożądanych: RR = 0,96 (95% CI: 0,66; 1,41).

9.6.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Dla oceny ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem po stronie benralizumabu pochodziły z pojedynczego badania *CALIMA*, natomiast po stronie omalizumabu wykorzystano dane z badania *INNOVATE*. W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem podczas terapii benralizumabem oraz omalizumabem.

Tabela 191. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC RR (95% CI)	OMA vs PBO + SoC, RR (95% CI)
Benralizumab: badanie *CALIMA* Omalizumab: badanie *INNOVATE*	**1,54 (1,03; 2,30); IS**	1,28 (0,75; 2,15); NS
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	1,20 (0,62; 2,33); NS	

IS istotne statystycznie.
NS nieistotne statystycznie;
RR ryzyko względne.

W porównaniu ze standardową terapią, po stronie benralizumabu obserwowano istotnie zwiększone ryzyko pojawienia się zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, natomiast po stronie omalizumabu ryzyko to było liczbowo większe, ale nie odnotowano istotności statystycznej. W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy benralizumabem a

omalizumabem w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: RR = 1,20 (95% CI: 0,62; 2,33).

9.6.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W tabeli poniżej podsumowano dane wykorzystane w porównaniu pośrednim oraz jego wyniki. Po stronie benralizumabu wykorzystano dane z metaanalizy badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* dla populacji ogólnej, natomiast po stronie omalizumabu – dane z metaanalizy danych badań *EXALT* oraz *EXTRA*.

Tabela 192. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC RR (95% CI)	OMA vs PBO + SoC, RR (95% CI)
Benralizumab: metaanaliza badań *SIROCCO* i *CALIMA* Omalizumab: metaanaliza badań *EXALT* oraz *EXTRA*,	1,44 (0,29; 7,31); NS	0,15 (0,02; 1,32); NS
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	9,60 (0,68; 135,10); NS	

NS nieistotne statystycznie;
RR ryzyko względne.

Ryzyko zgonu nie różniło się istotnie pomiędzy benralizumabem a standardową terapią, podobnie nie stwierdzono różnic w ryzyku wystąpienia zgonu pomiędzy omalizumabem a standardową terapią. Porównanie pośrednie wskazywało na brak istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zgonu po zastosowaniu benralizumabu i omalizumabu: RR = 9,60 (95% CI: 9,68; 135,10).

9.6.5 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Informacje odnośnie zakończenia leczenia (które w przypadku niektórych badań dla omalizumabu było równoznaczne z zakończeniem udziału w badaniu) uzyskano po stronie benralizumabu z metaanalizy danych dla populacji ogólnej badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, natomiast po stronie omalizumabu wykorzystano dane z metaanalizy badań *Chanez 2010*, *EXALT*, *EXTRA*, *INNOVATE* oraz *QUALITX*.

Tabela 193. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zdarzeń niepożądanych skutkujących zakończeniem leczenia; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC RR (95% CI)	OMA vs PBO + SoC, RR (95% CI)
Benralizumab: metaanaliza badań *SIROCCO* i *CALIMA* Omalizumab: metaanaliza *Chanez 2010*, *EXALT*, *EXTRA*, *INNOVATE* oraz *QUALITX*	**2,65 (1,11; 6,31); IS**	1,68 (0,99; 2,85); NS
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	1,58 (0,57; 4,36); NS	

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie;
RR ryzyko względne.

W przypadku benralizumabu odnotowano istotnie wyższe ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, w porównaniu ze standardową terapią, podczas gdy nie obserwowano istotnych różnic w ryzyku zakończenia leczenia omalizumabem w porównaniu do standardowej terapii. Niemniej jednak, porównanie benralizumabu z omalizumabem nie wskazywało na obecność statystycznie istotnej różnicy w ryzyku zakończenia terapii każdym z tych leków w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych: RR = 1,58 (95% CI: 0,57; 4,36).

9.6.6 Ból głowy

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące ryzyka pojawienia się bólu głowy podczas terapii benralizumabem oraz omalizumabem, a także wyniki porównania pośredniego dla tego punktu końcowego. Po stronie benralizumabu wykorzystane dane pochodziły z metaanalizy badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, natomiast po stronie omalizumabu – z metaanalizy badań *Chanez 2010*, *EXALT* oraz *INNOVATE*.

Tabela 194. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia bólu głowy; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC RR (95% CI)	OMA vs PBO + SoC, RR (95% CI)
Benralizumab: metaanaliza badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* Omalizumab: metaanaliza badań *Chanez 2010, EXALT* i *INNOVATE*	1,38 (0,98; 1,94); NS	1,13 (0,73; 1,75); NS
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	1,22 (0,70; 2,13); NS	

NS nieistotne statystycznie;
RR ryzyko względne.

W ramach porównania benralizumabu oraz omalizumabu ze standardową terapią stosowaną w ciężkiej astmie, nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w ryzyku pojawienia się bólu głowy podczas

terapii. Podobnie, porównanie pośrednie benralizumabu oraz omalizumabu wskazywało na podobne ryzyko wystąpienia bólu głowy podczas terapii tymi lekami: RR = 1,22 (95% CI: 0,70; 2,13).

9.6.7 Zapalenie (ból) gardła

Informacje odnośnie zapalenia gardła po stronie benralizumabu uzyskano z metaanalizy danych dla populacji ogółem badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, natomiast dane po stronie omalizumabu pochodziły z badania *EXALT*.

Tabela 195. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia zapalenia gardła; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC RR (95% CI)	OMA vs PBO + SoC, RR (95% CI)
Benralizumab: metaanaliza badań *SIROCCO* i *CALIMA* Omalizumab: badanie *EXALT*	1,62 (0,95; 2,77); NS	6,54 (0,87; 49,20); NS
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	0,25 (0,03; 2,00); NS	

NS nieistotne statystycznie;
RR ryzyko względne.

Nie odnotowano znamiennych różnic w porównaniu benralizumabu ze standardową terapią; podobnie w przypadku omalizumabu, nie było istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zapalenia gardła względem grupy standardowej terapii. Nie stwierdzono również, by ryzyko wystąpienia zapalenia gardła różniło się istotnie podczas terapii benralizumabem lub omalizumabem: RR = 0,25 (95% CI: 0,03; 2,00).

9.6.8 Reakcje w miejscu iniekcji

W ocenie ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji, po stronie benralizumabu wykorzystano dane z metaanalizy badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, natomiast po stronie omalizumabu dane z metaanalizy badań *EXTRA* oraz *INNOVATE*. Dane te, wraz z wynikami porównania pośredniego, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 196. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań.

Źródło danych	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC RR (95% CI)	OMA vs PBO + SoC, RR (95% CI)
Benralizumab*:* metaanaliza badań *SIROCCO* i *CALIMA* Omalizumab: metaanaliza badań *EXTRA* i *INNOVATE*	1,16 (0,60; 2,26); NS	1,22 (0,11; 13,05); NS
Wynik porównania pośredniego, BEN Q8Q vs OMA	0,95 (0,08; 11,34); NS	

NS nieistotne statystycznie;
RR ryzyko względne.

Benralizumab w porównaniu do standardowej terapii przeciw astmie podawanej z placebo nie zwiększał istotnie ryzyka reakcji w miejscu iniekcji, podobnie omalizumab. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamiennych różnic między benralizumabem a omalizumabem: RR = 0,95 (95% CI: 0,08; 11,34).

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe podsumowanie opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Fasenra z dnia 18 sierpnia 2020 roku (*ChPL Fasenra 2020*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w czasie leczenia to ból głowy (8%) i zapalenie gardła (3%). Zgłaszano reakcje anafilaktyczne.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Łącznie 2514 pacjentów, spośród których u 1663 występowała ciężka niekontrolowana astma eozynofilowa, otrzymało leczenie benralizumabem w ramach badań klinicznych trwających od 48 do 56 tygodni.

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 197. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych benralizumabem (*ChPL Fasenra 2020*).

Klasyfikacja układów i narządów oraz działania niepożądane	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła*	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości** Reakcja anafilaktyczna	Często Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często

* zapalenie gardła zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „zapalenie gardła", „bakteryjne zapalenie gardła", „wirusowe zapalenie gardła", „paciorkowcowe zapalenie gardła";
** reakcje nadwrażliwości zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „pokrzywka", „pokrzywka grudkowa" i „wysypka".

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania

W przedłużonym badaniu trwającym 56 tygodni z udziałem pacjentów z astmą uczestniczących w Badaniu 1, 2 i 3, 842 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Fasenra w zalecanej dawce i pozostali oni w badaniu. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych był podobny, jak w opisanych wyżej badaniach z astmą.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące dzieci i młodzieży są ograniczone. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u młodzieży były podobne do obserwowanych u osób dorosłych.

11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania lorlatynibu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Przejrzano również 3 bazy danych zbierające informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych: EudraVigilance, VigiAccess oraz FAERS.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (*URPL 2021*).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem preparatu Fasenra (mogących dotyczyć do 1 chorego na 10 pacjentów) są ból głowy i zapalenie gardła (ból gardła) (*EMA 2021*).

W bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) na stronie internetowej EMA odnaleziono 2 komunikaty, w których zasygnalizowano ryzyko wystąpienia zapalenia płuc (*PRAC 2019*) oraz wskazano na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej przy aktualizacji charakterystyki produktu leczniczego (*PRAC 2019a*). W pozostałych odnalezionych tam informacjach dotyczących benralizumabu m.in. wspomniano protokoły badań z wykorzystaniem benralizumabu bądź przedstawiono treści aktualizacji charakterystyki produktu leczniczego.

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono komunikat na temat zgłoszeń poważnego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez *FAERS*, które dla produktu Fasenra objęły chorobę grypopodobną i półpasiec (*FDA 2019*). Ponadto zaznaczono, że lek może powodować ciężkie reakcje alergiczne, w tym zagrażającą życiu anafilaksję. Wskazano, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem benralizumabu to ból głowy i ból gardła (*FDA 2017*, *FDA 2019a*). Ponadto jako środki ostrożności wskazano, że w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki czy wysypki) należy przerwać podawanie leku. Dodano, że po rozpoczęciu leczenia benralizumabem nie należy nagle przerywać stosowania

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

ogólnoustrojowych lub wziewnych kortykosteroidów – w razie konieczności należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów. Zwrócono uwagę, że przed wdrożeniem terapii produktem Fasenra konieczne jest przeleczenie pacjentów z istniejącymi zakażeniami robakami pasożytniczymi. Jeśli zakażenie wystąpi już podczas terapii i chorzy nie reagują na jego leczenie zalecono przerwanie podawania benralizumabu do momentu ustąpienia zakażenia pasożytniczego (*FDA 2019a*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 września 2020 r.) odnotowano łącznie 3647 przypadków zdarzeń niepożądanych stosowania benralizumabu, w tym 1577 przypadki poważnych (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 173 zgony. Spośród nich najczęstsze były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1547, 42,4%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1433, 39,3%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 685, 18,8%) (*FDA 2021*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnotowano łącznie 1946 przypadkach zdarzeń niepożądanych dla benralizumabu (data odcięcia danych: 23 stycznia 2021 r.). Wśród nich, najczęściej obserwowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 716, 36,8%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 699, 35,9%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 384, 19,7%) (*EudraVigilance 2021*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o zdarzeniach niepożądanych u 4069 chorych stosujących benralizumab. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 1625, 39,9%), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1348; 33,1%) oraz zaburzeń układu nerwowego (n = 833, 20,5%) (*WHO-UMC 2021*).

Data wyszukiwania: 25.01.2021 r.

12 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających benralizumab stosowany w leczeniu chorych z ciężką astmą eozynofilową, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „benralizumab". Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 14.01.2021 r. i otrzymano 75 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 35 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany" (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 21 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 198. Badania w toku oceniające benralizumab w terapii ciężkiej astmy eozynofilowej.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03170271 EudraCT 2017-001040-35	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Benralizumab 30 mg sc in Patients With Severe Asthma Uncontrolled on Standard of Care Treatment	**Metodyka:** wieloośrodkowe badanie III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem **Cel:** ocena wpływu benralizumabu na częstość występowania zaostrzeń astmy, jakość życia oraz czynność płuc w leczeniu chorych z ciężką niekontrolowaną astmą eozynofilową (badanie *ANDHI*)	**Rozpoczęcie**: 7 lipca 2017 r. **Zakończenie**: 24 września 2020 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 25 września 2019 r.) **Liczba uczestników**: 659 **Sponsor**: AstraZeneca **Status**: aktywny, aktualnie nie rekrutuje
NCT02808819 EudraCT: 2015-005396-25	A Multicenter, Open-label, Safety Extension Study With Benralizumab (MEDI-563) for Asthmatic Adults on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β2 Agonist (MELTEMI)	**Metodyka:** faza wydłużona do badań RCT oceniających benralizumab, bez zaślepienia **Cel:** ocena bezpieczeństwa stosowania benralizumabu w dalszym okresie obserwacji	**Rozpoczęcie**: 30 czerwca 2016 r. **Zakończenie**: 18 czerwca 2020 r. **Liczba uczestników**: 447 **Sponsor**: AstraZeneca **Status**: zakończone, nie opublikowano wyników
NCT04102800 EudraCT 2018-003699-11	Asthma Exacerbation Profile in Patients on Open Label Treatment With Benralizumab for	**Metodyka:** prospektywne, wieloośrodkowe badanie IV fazy, jednoramienne, bez zaślepienia	**Rozpoczęcie**: 30 września 2019 r. **Zakończenie**: 31 marca 2022 r. (data zakończenia dla głównego

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Severe Eosinophilic Asthma- an Exploratory Cohort Study	**Cel:** ocena występowania zaostrzeń astmy bez względu na leczenie benralizumabem u chorych z ciężką astmą eozynofilową	punktu końcowego: 31 marca 2022 r.) **Liczba uczestników**: 150 **Sponsor**: NHS Greater Glasgow and Clyde **Status**: trwa rekrutacja uczestników
NCT03557307 EudraCT 2018-000170-30	PONENTE: A Multicenter, Open-label, Phase 3b Efficacy and Safety Study of Benralizumab 30 mg Administered Subcutaneously to Reduce Oral Corticosteroid Use in Adult Patients With Severe Eosinophilic Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β2 Agonist and Chronic Oral Corticosteroid Therapy	**Metodyka:** wieloośrodkowe badanie III fazy, jednoramienne, bez zaślepienia **Cel:** ocena efektywności benralizumabu w redukowaniu doustnego stosowania kortykosteroidów u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, otrzymujących duże dawki kortykosteroidów	**Rozpoczęcie**: 1 sierpnia 2018 r. **Zakończenie**: 19 października 2020 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 19 października 2020 r.) **Liczba uczestników**: 598 **Sponsor**: AstraZeneca **Status**: aktywny, aktualnie nie rekrutuje
NCT03953300 EudraCT 2018-003391-13	A Phase 4, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Structural and Lung Function Changes in Severe Eosinophilic Asthmatics	**Metodyka:** wieloośrodkowe badanie IV fazy, z randomizacją i potrójnym zaślepieniem **Cel:** ocena wpływu benralizumabu na strukturę i czynność płuc u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową	**Rozpoczęcie**: 8 października 2019 r. **Zakończenie**: 10 listopada 2022 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 10 listopada 2022 r.) **Liczba uczestników**: 81 **Sponsor**: AstraZeneca **Status**: trwa rekrutacja uczestników
NCT04184284	imPROve-asthma- A Prospective, 12-month, Observational Study to Investigate the Change in Patient-Reported Outcomes in Severe Eosinophilic Asthma Patients Treated With Benralizumab Biologic Therapy Under Real-life Conditions in Germany	**Metodyka:** prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe **Cel:** ocena wpływu benralizumabu na zmiany w leczeniu astmy po 6 miesiącach terapii u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową	**Rozpoczęcie**: 5 grudnia 2019 r. **Zakończenie**: 31 marca 2022 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 31 marca 2022 r.) **Liczba uczestników**: 500 **Sponsor**: AstraZeneca **Status**: trwa rekrutacja uczestników
NCT03976310 EudraCT 2018-002292-18	Computed Tomography Air-trapping Characterisation for the Early Identification of Benralizumab Responders Among Eosinophilic Asthma Patients	**Metodyka:** wieloośrodkowe badanie jednoramienne **Cel:** ocena odpowiedzi na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi za pomocą TK w terapii benralizumabem u pacjentów z astmą eozynofilową	**Rozpoczęcie**: 20 czerwca 2019 r. **Zakończenie**: 20 czerwca 2021 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 20 czerwca 2020 r.) **Liczba uczestników**: 60 **Sponsor**: University Hospital, Montpellier (we współpracy z AstraZeneca) **Status**: trwa rekrutacja uczestników

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04159519 EudraCT 2019-001924-37	SHAMAL: A Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel-Group, Active-Controlled, Phase IV Study to Assess the Reduction of Daily Maintenance ICS/LABA Treatment Towards Anti-Inflammatory Reliever Treatment in Patients With Severe Eosinophilic Asthma Treated With Benralizumab	**Metodyka:** wieloośrodkowe badanie IV fazy, z randomizacją, bez zaślepienia **Cel:** ocena wpływu benralizumabu na redukcję doustnego stosowania kortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków (ICS/LABA) u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową	**Rozpoczęcie**: 29 maja 2020 r. **Zakończenie**: 22 października 2021 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 22 października 2021 r.) **Liczba uczestników**: 200 **Sponsor**: AstraZeneca **Status**: aktywny, aktualnie nie rekrutuje
NCT04272463	ChAracterisation of ItaliaN Severe Uncontrolled Asthmatic patieNts Key Features When Receiving Benralizumab in a Real Life Setting: an Observational rEtrospective Study	**Metodyka:** retrospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe **Cel:** ocena efektywności benralizumabu w terapii chorych z ciężką astmą eozynofilową, leczonych we Włoszech	**Rozpoczęcie**: 13 czerwca 2019 r. **Zakończenie**: 30 października 2020 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 30 lipca 2020 r.) **Liczba uczestników**: 200 **Sponsor**: AstraZeneca **Status**: trwa rekrutacja uczestników
NCT04221802	A Multicentre Single Arm Observational Prospective Study to Assess Demographic Characteristics Burden of Disease PRO's in Uncontrolled, Severe Eosinophilic Asthma Patients Aged 18y or Older and Qualifying for Treatment With Benralizumab in BE	**Metodyka:** prospektywne badanie obserwacyjne **Cel:** ocena kliniczna wpływu benralizumabu na stan zdrowia i jakość życia chorych z ciężką astmą eozynofilową leczonych w Belgii	**Rozpoczęcie**: 23 grudnia 2019 r. **Zakończenie**: 28 października 2022 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 28 marca 2022 r.) **Liczba uczestników**: 200 **Sponsor**: AstraZeneca **Status**: trwa rekrutacja uczestników
NCT03907137	A Multicentre, Single Arm, Observational, Prospective Study to Assess Demographic Characteristics, Burden of Disease and Short-term Patient Reported Outcomes on Symptom Relief in Severe Eosinophilic Asthma Patients Older Than 18 Starting Benralizumab in Switzerland	**Metodyka:** prospektywne badanie obserwacyjne **Cel:** ocena użyteczności benralizumabu w terapii ciężkiej astmy eozynofilowej oraz wpływu na redukcję doustnego stosowania kortykosteroidów u pacjentów leczonych w Szwajcarii	**Rozpoczęcie**: 13 czerwca 2019 r. **Zakończenie**: 30 listopada 2021 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 31 października 2021 r.) **Liczba uczestników**: 77 **Sponsor**: AstraZeneca **Status**: trwa rekrutacja uczestników
NCT03833141	Patient Outcomes Real World Evidence Registry (POWER): Patient Reported Outcomes in a Cohort of Canadian Adults With Severe Eosinophilic Asthma on Benralizumab	**Metodyka:** prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe **Cel:** ocena efektywności benralizumabu w terapii ciężkiej astmy eozynofilowej na podstawie punktów końcowych ocenianych przez pacjentów, u pacjentów leczonych w Kanadzie	**Rozpoczęcie**: 15 listopada 2018 r. **Zakończenie**: 22 grudnia 2021 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 22 grudnia 2021 r.) **Liczba uczestników**: 200 **Sponsor**: AstraZeneca **Status**: trwa rekrutacja uczestników

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04126499	Observational Retrospective Study to Characterise Patients Receiving Benralizumab in the Framework of an Individualized Access Program in Spain	**Metodyka:** retrospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe **Cel** ocena efektywności benralizumabu w terapii ciężkiej astmy eozynofilowej u pacjentów leczonych w Hiszpanii	**Rozpoczęcie**: 13 stycznia 2020 r. **Zakończenie**: 8 maja 2020 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 8 maja 2020 r.) **Liczba uczestników**: 28 **Sponsor**: AstraZeneca **Status**: zakończone, nie opublikowano jeszcze wyników
EudraCT 2019-003763-22	A Pragmatic Proof of Concept Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Mannitol Challenge in Severe Eosinophilic Asthma	**Metodyka:** badanie III fazy, bez randomizacji i bez zaślepienia **Cel:** ocena skuteczności benralizumabu przy użyciu testu prowokacji z mannitolem (*Mannitol Challenge*) u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową	**Rozpoczęcie**: 23 stycznia 2020 r. **Zakończenie**: bd. **Liczba uczestników**: 18 **Sponsor**: Tayside Medical Sciences Centre on behalf of University of Dundee & NHS Tayside **Status**: w toku
NCT04565483 EudraCT: 2020-002165-34	Predictive Signature of Benralizumab Response		
NCT01412736	A Phase IIa, Double-blind, Placebo-controlled Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KHK4563 in Adults With Uncontrolled, Suspected Eosinophilic Asthma	**Metodyka:** badanie II fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo **Cel:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku KHK4563 (benralizumab) u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną, podejrzewaną astmą eozynofilową	**Rozpoczęcie**: sierpień 2011 r. **Zakończenie**: lipiec 2013 r. **Liczba uczestników**: 106 **Sponsor**: Kyowa Kirin Co., Ltd. **Status**: badanie ukończone, nie opublikowano wyników
NCT03733535	A Mechanistic Pilot Open-label Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Airway Function and Inflammation in Patients With Severe, Poorly-controlled Eosinophilic Asthma Using Inhaled Hyperpolarized 129-Xenon MRI	**Metodyka:** otwarte, interwencyjne badanie bez grupy kontrolnej **Cel:** ocena wpływu benralizumabu na czynność dróg oddechowych i stan zapalny u pacjentów z ciężką, słabo kontrolowaną astmą eozynofilową przy użyciu wziewnego hiperpolaryzowanego 129-ksenonowego MRI	**Rozpoczęcie**: 1 marca 2019 r. **Zakończenie**: styczeń 2021 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego 20 sierpnia 2020 r.) **Liczba uczestników**: 29 **Sponsor**: Dr. Grace Parraga i AstraZeneca **Status**: w toku, nie rekrutuje uczestników
NCT04200326	Real-life First Dose Effect of Fasenra in Patients With Severe Uncontrolled Asthma	**Metodyka:** prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej **Cel:** ocena wpływu pierwszej dawki benralizumabu na jakość życia u pacjentów z ciężą niekontrolowaną astmą	**Rozpoczęcie**: 20 grudnia 2019 r. **Zakończenie**: 9 kwietnia 2020 r. **Liczba uczestników**: 5 **Sponsor**: AstraZeneca **Status**: badanie ukończone, nie opublikowano wyników
NCT03186209 EudraCT: 2017-000702-38	A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled, Phase 3 Efficacy	**Metodyka:** badanie III fazy, z randomizacją, podwójnym	**Rozpoczęcie**: 7 września 2017 r. **Zakończenie**: 17 marca 2023 r.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) Added to Medium to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β2 Agonist in Patients With Uncontrolled Asthma	zaślepieniem, równoległą grupą kontrolną **Cel:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu dodanego do ICS + LABA stosowanych w umiarkowanych do wysokich dawkach u pacjentów z niekontrolowaną astmą (badanie MIRACLE)	**Liczba uczestników**: 666 **Sponsor**: AstraZeneca **Status**: rekrutacja w toku
NCT03470311	Benralizumab in Patients With Inadequate Response to Anti-IL5 Monoclonal Antibody Therapies	**Metodyka:** badanie III fazy, bez randomizacji, z pojedynczym zaślepieniem (pacjenci), z grupą równoległą, kontrolą placebo **Cel:** ocena stosowania benralizumabu w zmniejszaniu eozynofilii (której nie hamuje mepolizumab ani reslizumab) i poprawie kontroli astmy u pacjentów z astmą eozynofilową zależną od prednizonu	**Rozpoczęcie**: 26 kwietnia 2018 r. **Zakończenie**: czerwiec 2021 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego kwiecień 2021 r.) **Liczba uczestników**: 20 **Sponsor**: McMaster University, St. Joseph's Healthcare Hamilton, AstraZeneca **Status**: rekrutacja w toku
EudraCT: 2018-000578-31	Impact of benralizumab treatment on circulating dendritic cells in patients with eosinophilic asthma	**Metodyka:** badanie jednoośrodkowe **Cel:** wpływ leczenia benralizumabem na krążące komórki dendrytyczne u pacjentów z astmą eozynofilową	**Rozpoczęcie**: 5 lipca 2018 r. **Zakończenie**: bd. **Liczba uczestników**: 20 **Sponsor**: University Medicine Rostock **Status**: w toku

13 Wyniki

W celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania benralizumabu w leczeniu dorosłych chorych z ciężką astmą eozynofilową, [redacted], wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych w bazach danych Pubmed, Embase oraz Cochrane. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano 4 duże pierwotne badania kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo benralizumabu w porównaniu ze standardowym leczeniem astmy: próby *SIROCCO* (publikacja *Bleecker 2016*), *CALIMA* (publikacja *FitzGerald 2016*), *ZONDA* (publikacja *Nair 2017*) oraz *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*), a także badanie *BORA* (publikacja *Busse 2018*), które stanowiło fazę wydłużoną badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*. Dodatkowo, odnaleziono 6 publikacji prezentujących dodatkowe analizy dla badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*: *Bleecker 2018*, *Chipps 2018*, *O'Quinn 2019*, *FitzGerald 2018*, *Goldman 2017* oraz *Mathur 2020,* a także 2 publikacje w których przedstawiono zintegrowane analizy badań podstawowych oraz ich fazy wydłużonej (publikacja *Bourdin 2019* oraz *FitzGerald 2019*). W wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych zidentyfikowano również doniesienie *Lugogo 2018*, prezentujące dodatkowe wyniki do badania *ZONDA*, oraz doniesienia *Canonica 2020* oraz *Kreindler 2020*. Odnalezione badania pozwoliły na analizę skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w różnych podgrupach, zbliżonych do poszukiwanej populacji docelowej, natomiast informacje odnośnie skuteczności leku w populacji w pełni zgodnej z poszukiwaną uzyskano od producenta leku (AstraZeneca) i zostały przedstawione w ramach osobnej oceny. Uzyskane materiały prezentowały wyniki skuteczności benralizumabu w populacji dorosłych chorych, otrzymujących wysokie dawki ICS/LABA, z eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, u chorych którzy otrzymywali wyjściowo doustne glikokortykosteroidy (OCS), a także w tej populacji bez względu na wyjściowe stosowanie OCS, na podstawie danych z badań *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA* oraz *ANDHI*.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących benralizumab z omalizumabem w ramach populacji ogólnej jak również docelowej, dlatego zaplanowano wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (standardowe leczenie astmy/placebo). W wyniku dodatkowego przeglądu ukierunkowanego na badania RCT porównujące omalizumab z placebo/standardowym leczeniem, zidentyfikowano 7 badań klinicznych: *Chanez 2010*, *ETOPA* (*Ayres 2004*, *Niven 2008*), *EXALT* (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*), *EXTRA* (*Hanania 2011*, *Hanania 2013*), *INNOVATE* (*Humbert 2005*, *Humbert 2008*), *Li 2020* (*Li 2016*, *Li 2020*) oraz *QUALITX* (*Rubin 2012*). Badania te oceniały ogólną populację chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem (nie odnaleziono w nich danych dotyczących populacji

kwalifikującej się jednocześnie do benralizumabu oraz omalizumab), więc pozwoliły na porównanie benralizumabu z omalizumabem jedynie w ramach szerszej populacji, co może stanowić ograniczenie tego porównania.

W ramach analizy zaplanowano włączenie przeglądów systematycznych celowanych na ocenę benralizumabu Q8W w populacji chorych z ciężką astmą eozynofilową [redacted] Dodatkowo w obrębie tych podgrup poszukiwano informacji o podgrupie przewlekle stosującej doustne kortykosteroidy. Nie włączano przy tym opracowań wtórnych, w których rezultaty wyżej wymienionych analiz nie stanowiły głównego celu, a były tylko wspomniane przy okazji w ich treści bądź wynikały z ogólnej charakterystyki pacjentów w uwzględnionych w nich badaniach dotyczących benralizumabu. Ogółem, nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego który spełniłby powyższe kryteria, odnaleziono jednak kilka opracowań wtórnych które oceniały badania porównujące benralizumab ze standardowym leczeniem stosowanym w astmie ciężkiej i próby te potwierdziły, że obecnie badania *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA* oraz *BORA* są jedynymi opublikowanymi próbami w których oceniano benralizumab i część populacji włączonej stanowią pacjenci z eozynofilią < 350 komórek/µl, otrzymujący wyjściowo doustne glikokortykosteroidy.

Ocena w łącznej populacji programu lekowego (obecnie objętej refundacją i wnioskowanej)

Odnaleziono dwa badania (eksperymentalna próba *ANDHI* i opisujące rzeczywistą praktykę kliniczna badanie *Padilla-Galo 2020*), których populacje uznano za zbliżone dla łącznej populacji nowego programu lekowego po poszerzeniu, która będzie otrzymywać benralizumab (z eozynofilią ≥ 350 komórek/µl, oraz z eozynofilią w zakresie 150-350 komórek/µl, którzy stosują przewlekle doustne glikokortykosteroidy). Niemniej w badaniu *ANDHI* uwzględniono chorych z eozynofilią ≥ 300, lub chorych z eozynofilią w zakresie 150-300, gdy jednocześnie spełniali jeden z dodatkowych kryteriów, w tym przewlekłe stosowanie OCS – a więc nie wszyscy pacjenci z mniejszą eozynofilią otrzymywali przewlekle OCS, dodatkowo progi odcięcia niższej eozynofili były nieco inne niż w programie (300 zamiast 350). Niemniej jednak, na podstawie danych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny można ustalić, że 67% wszystkich pacjentów badania spełniało kryteria nowego, łącznego programu lekowego. Z kolei w badaniu

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

obserwacyjnym *Padilla-Galo 2020* jedynym ograniczeniem były progi eozynofilii inne niż w programie (300 vs 350) – uwzględniono w nim chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, lub 150-300 komórek/µl i stosujących przewlekle OCS. Pomimo tych ograniczeń, populacje obu badań w znacznym stopniu odpowiadają łącznej populacji chorych w poszerzonym programie lekowym, dlatego zostały uznane za reprezentatywne dla tej populacji.

Benralizumab + SoC vs PBO + SoC – badanie RCT (*ANDHI*)

Badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*, doniesienia konferencyjne *Kreindler 2020* i *Canonica 2020*) było wieloośrodkowym badaniem III fazy z randomizacją , kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, gdzie oceniano benralizumab w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej w populacji zbliżonej do populacji nowego programu lekowego (po rozszerzeniu o kryterium eozynofili 150-349 komórek/µl z przewlekłym stosowaniem OCS). W badaniu uwzględniono dorosłych chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą (≥2 zaostrzenia w ciągu roku poprzedzającego kwalifikację, pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów wraz z dodatkowym leczeniem kontrolującym astmę) i eozynofilią ≥ 150 komórek/µl (≥ 300 komórek/µl lub ≥ 150 komórek/µl przy jednoczesnym spełnieniu jednego z dodatkowych kryteriów, w tym przewlekłego stosowania OCS). Chorych poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej benralizumab 30 mg co 8 tygodni dodany do standardowego leczenia (BEN Q8W + SoC) lub placebo dodanego do standardowego leczenia (PBO + SoC), przez 24 tygodnie.

Badanie *ANDHI* było dużą próbą kliniczną, ocenie poddano łącznie 656 chorych: 427 chorych w grupie benralizumabu + SoC oraz 229 w grupie placebo + SoC. Skuteczność (w tym ocenę PROs) i bezpieczeństwo terapii oceniano w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przepisanego leczenia (mITT). Sponsorem badania była firma AstraZeneca.

Badanie zostało zaprojektowane, by z wystarczającą mocą statystyczną móc wykazać różnice w ocenie głównego punktu końcowego (roczna częstość zaostrzeń astmy), a także w ocenie kluczowego dodatkowego punktu końcowego – oceny zmiany wyniku skali SGRQ.

Skuteczność kliniczna

Roczna częstość zaostrzeń astmy (AER) w grupie BEN Q8W + SoC uległa istotnej statystycznie redukcji w czasie 24 tygodni leczenia w porównaniu do placebo + SoC o 49%, z 1,86 w grupie placebo + SoC do 0,94 w grupie benralizumabu + SoC: **RR = 0,51 (95% CI: 0,39; 0,65), p < 0,0001 (*rate ratio*).** Efekt leczenia

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

benralizumabem + SoC wskazywał na istotną statystycznie różnicę częstości równą -0,92 zaostrzenia na rok wobec placebo + SoC (p < 0,0001). **Czas do pierwszego zaostrzenia astmy** był dłuższy w grupie benralizumabu + SoC , na co wskazuje mniejsze o 48% ryzyko zaostrzenia astmy w porównaniu do placebo + SoC: **HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,67), p < 0,0001**. W trakcie 24-tygodniowej obserwacji zaostrzenia astmy wystąpiły u 29% chorych w grupie benralizumabu + SoC i 47% chorych z grupy placebo + SoC.

Wyniki dotyczące stosunku częstości (*rate ratio*) AER w grupie benralizumabu + SoC vs placebo + SoC w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk odczytano z wykresu w publikacji *Harrison 2020* co zmniejsza ich wiarygodność. Dla każdej wyróżnionej podgrupy stosunek częstości AER wskazywał na korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. W przypadku liczby eozynofilów w momencie skryningu benralizumab + SoC okazał się istotnie lepszy niż placebo + SoC w podgrupie chorych ≥ 300/µl, RR = 0,40 (95% CI: 0,30; 0,56), natomiast w podgrupie z liczbą eozynofili ≥ 150/µl do < 300/µl również zaobserwowano większą korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC (wobec placebo + SoC), wyniki są spójne z podgrupą ≥ 300/µl jednak ze względu na małą liczebność podgrupy wynik utracił istotność statystyczną, RR = 0,86 (95% CI: 0,54; 1,41). W podgrupie chorych stosujących doustne kortykosteroidy wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. Oszacowany stosunek częstości AER w tej podgrupie, RR = 0,44 (95% CI: 0,25; 0,77), był liczbowo lepszy niż w podgrupie chorych nie stosujących OCS w momencie skryningu, RR = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,71). W publikacji *Harrison 2020* nie przedstawiono wyników badania *ANDHI* w docelowej podgrupie chorych (z niską eozynofilią u osób stosujących doustne kortykosteroidy). [redacted]. Efekt leczenia benralizumabem + SoC był istotnie statystycznie lepszy niż placebo + SoC i zbliżony do wyniku w podgrupie chorych stosujących OCS.

W trakcie całego 24-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu *ANDHI* zaobserwowano istotną poprawę wyniku kwestionariusza SGRQ. Średnia zmiana w 24 tygodniu pomiędzy benralizumabem + SoC a placebo + SoC wyniosła **-8,11 (95% CI: -11.41; -4,82), p < 0,0001 – zmiana była istotna klinicznie i istotna statystycznie**. Poprawa widoczna była od 4 tygodnia (pierwszy pomiar) do końca okresu obserwacji, z największą różnicą widoczną w 24 tygodniu.

Wyniki dotyczące średniej różnicy wyniku kwestionariusza SGRQ w grupie benralizumabu + SoC vs placebo + SoC w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk odczytano z wykresu

w publikacji *Harrison 2020* co zmniejsza ich wiarygodność. Dla każdej wyróżnionej podgrupy średnia różnica między grupami wskazywała na korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. W przypadku liczby eozynofilów w momencie skryningu benralizumab + SoC okazał się istotnie lepszy niż placebo + SoC w podgrupie chorych ≥ 300/µl, MD = -9,60 (95% CI: -12,67; -6,67), natomiast w podgrupie z liczbą eozynofili ≥ 150/µl do < 300/µl również zaobserwowano większą korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC (wobec placebo + SoC) µl jednak wynik utracił istotność statystyczną, MD = -1,47 (95% CI: -6,27; 3,33). W podgrupie chorych stosujących doustne kortykosteroidy wykazano istotną statystycznie i klinicznie korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC: MD = -9,73 (95% CI: -15,33; -3,60), podobnie w podgrupie chorych nie stosujących OCS w momencie skryningu: MD = -6,80 (95% CI: -9,33; -3,87). [redacted]. Efekt leczenia benralizumabem + SoC, choć nieistotny statystycznie, był lepszy niż placebo + SoC i zbliżony do wyniku w podgrupie chorych stosujących OCS. Była to różnica istotna klinicznie.

W grupie benralizumabu + SoC 80% pacjentów uzyskało **klinicznie istotną poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ (MCID ≥ 4) w EOT**, w porównaniu do 68% chorych w grupie placebo + SoC . Szansa wystąpienia klinicznie istotnej poprawy była o 91% większa w grupie benralizumabu + SoC: **OR = 1,91 (95% CI: 1,30; 2,81); p = 0,0010**. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ był istotnie statystycznie większy w grupie benralizumabu + SoC, w porównaniu z placebo + SoC, we wszystkich kolejnych pomiarach (4 tydzień: 70% vs 59%, 12 tydzień: 71% vs 61%, 24 tydzień: 72% vs 63%). Podobnie, odsetek chorych z **klinicznie istotnym pogorszeniem** całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ (zwiększenie wyniku o ≥ 4 punkty) we wszystkich kolejnych pomiarach był istotnie statystycznie niższy w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC : 6% vs 18% w 4 tygodniu, 6% vs 13% w 12 tygodniu, 5% vs 14% w 24 tygodniu.

W badaniu *ANDHI* obserwowano poprawę kontroli astmy w kwestionariuszu ACQ-6 w obydwu grupach. Poprawa wyniku ACQ-6 była istotnie większa w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC począwszy od 2 tygodnia, MD = -0,36 (95% CI: -0,52; -0,20), p < 0,0001, przez cały okres badania aż do 24 tygodnia, **MD = -0,46 (95% CI: -0,65; -0,27), p < 0,0001**, wskazując na wczesną i utrzymującą się poprawę kontroli objawów przez cały okres badania. Obserwowano istotne statystycznie różnice między grupami już od 2 tygodnia przez cały okres badania.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Wyniki dotyczące średniej różnicy wyniku kwestionariusza ACQ-6 w grupie benralizumabu + SoC vs placebo + SoC w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk odczytano z wykresu w publikacji *Harrison 2020* co zmniejsza ich wiarygodność. Dla każdej wyróżnionej podgrupy średnia różnica między grupami wskazywała na korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. W przypadku liczby eozynofilów w momencie skryningu benralizumab + SoC okazał się istotnie lepszy niż placebo + SoC w podgrupie chorych ≥ 300/µl, MD = -0,50 (95% CI: -0,67; -0,34), natomiast w podgrupie z liczbą eozynofili ≥ 150/µl do < 300/µl nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Różnica zmian w podgrupie chorych ≥ 300/µl była istotna klinicznie. W podgrupie chorych stosujących doustne kortykosteroidy wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. Średnia różnica zmian wyniku kwestionariusza ACQ-6 między grupami w tej podgrupie była istotna statystycznie klinicznie i wyniosła -0,52 (95% CI: -0,82; -0,19), istotne statystycznie wyniki odnotowano także w podgrupie chorych nie stosujących OCS w momencie skryningu, MD = -0,32 (95% CI: -0,46; -0,15). [redacted]. Efekt leczenia benralizumabem + SoC, choć nieistotny statystycznie, był lepszy niż placebo + SoC i liczbowo zgodny z wynikiem w podgrupie chorych stosujących OCS. Była to różnica istotna klinicznie.

Szansa uzyskania **klinicznie istotnej poprawy wyniku kwestionariusza ACQ-6 (MCID ≤ -0,5)** była istotnie statystycznie większa w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC, **OR = 1,53 (95% CI: 1,07; 2,20); p = 0,0193**.

W trakcie kolejnych tygodni leczenia w badaniu *ANDHI* odnotowano poprawę **czynności płuc** – obserwowano ciągły wzrost **wartości FEV_1** w obu grupach, przy czym zmiany były większe w grupie leczonej benralizumabem + SoC . Różnice między grupami były istotne statystycznie, począwszy o d pomiaru w 2 tygodniu, MD = 90 ml (95% CI: 30; 150), p = 0,0041, aż do końca okresu obserwacji w 24 tygodniu, **MD = 160 ml (95% CI: 90; 230), p < 0,0001. W grupie benralizumabu + SoC już w 4 tygodniu uzyskano istotną klinicznie poprawę wartości FEV_1 (zwiększenie o 200 ml), która zwiększała się w czasie (w 24 tygodniu średnia zmiana FEV_1 wyniosła 300 ml).** W grupie placebo obserwowane zmiany nie przekroczyły progu MCID.

Wyniki dotyczące średniej różnicy wartości FEV_1 w grupie benralizumabu + SoC vs placebo + SoC w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk odczytano z wykresu w publikacji

Harrison 2020 co zmniejsza ich wiarygodność. Dla każdej wyróżnionej podgrupy średnia różnica między grupami wskazywała na korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC. W przypadku liczby eozynofilów w momencie skryningu benralizumab + SoC okazał się istotnie lepszy niż placebo + SoC w podgrupie chorych ≥ 300/µl, MD = 0,18 (95% CI: 0,11; 0,25), natomiast w podgrupie z liczbą eozynofili ≥ 150/µl do < 300/µl również zaobserwowano większą korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC (wobec placebo + SoC) µl jednak ze względu na małą liczebność podgrupy wynik utracił istotność statystyczną, MD = 0,09 (95% CI: -0,02; 0,22). W podgrupie chorych stosujących doustne kortykosteroidy wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC: MD = 0,30 (95% CI: 0,15; 0,44), podobnie w podgrupie chorych nie stosujących OCS w momencie skryningu, MD = 0,12 (95% CI: 0,05; 0,19). [redacted]. Efekt leczenia benralizumabem + SoC, choć nieistotny statystycznie, był lepszy niż placebo + SoC i zbliżony do wyniku w podgrupie chorych stosujących OCS.

W grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC obserwowano wczesną istotną poprawę wartości **PEF mierzonego rano**, utrzymującą się w czasie – różnica zmian między grupami była istotna statycznie począwszy od pomiaru w 1 tygodniu (**p = 0,0214**), aż do oceny w 24 tygodniu (**p = 0,0031**).

Za pomocą **kwestionariuszy CGI-C i PGI-C** oceniano postrzeganie zmian w stanie zdrowia zależnego od choroby w stosunku do wartości wyjściowej. Szansa uzyskania **dużej poprawy stanu zdrowia** na podstawie oceny badacza **w skali CGI-C** była istotnie statystycznie większa w grupie benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC, **52,9% vs 35,2%, OR = 2,05 (95% CI: 1,47; 2,86), p < 0,0001**. Również istotnie więcej chorych z grupy benralizumabu + SoC w porównaniu do placebo + SoC uzyskało w ocenie badacza **bardzo dużą poprawę** stanu zdrowia: **15% vs 4,8%, OR = 3,45 (95% CI: 1,77; 6,70), p < 0,0003.** W ocenie wykonywanej przez pacjentów (**skala PGI-C**) uzyskano spójne wyniki. **Dużą poprawę stanu zdrowia** uzyskało 52,9% chorych leczonych benralizumabem + SoC i 35,2% chorych w grupy placebo + SoC, **OR = 2,06 (95% CI: 1,48; 2,87)**, i był to wynik istotny statystycznie, **p < 0,0001**. **Bardzo dużą poprawę stanu zdrowia** w ocenie pacjentów leczonych benralizumabem + SoC vs placebo + SoC uzyskało odpowiednio **37,7% vs 16,7%** chorych, **OR = 3,02 (95% CI: 2,02; 4,51), p < 0,0001**. Pacjenci raportowali większą poprawę niż badacze.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

W badaniu *ANDHI* wykonywano również ocenę dominujących objawów i upośledzenia czynności na podstawie zindywidualizowanego kwestionariusza PSIA opracowanego na potrzeby badania. W początkowej ocenie pacjentów odsetki objawów o największym nasileniu/wpływie były podobne w grupach benralizumabu + SoC i placebo + SoC. Pacjenci z grupy benralizumabu + SoC raportowali większą poprawę objawów lub zaburzeń ocenianych jako „najważniejsze z trzech najwyżej ocenionych" w porównaniu do grupy placebo + SoC . Jednak dla żadnego z objawów/zaburzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Ocenę objawów zatokowo-nosowych na podstawie **kwestionariusza SNOT-22** wykonano w ramach dodatkowej analizy w podgrupie chorych z polipami nosowymi. U chorych leczonych benralizumabem + SoC na końcu badania (24 tydzień) wykazano istotnie większą poprawę wyniku kwestionariusza SNOT-22 w porównaniu do placebo + SoC, **MD = -8,91 (95% CI: -16,42; -1,40), p = 0,0204. Była to różnica istotna również klinicznie (przekroczony próg MCID = 8,9).** Istotnie większe redukcje wyniku kwestionariusza SNOT-22, w stosunku do wartości początkowych, w grupie BEN Q8W + SoC wobec PBO + SoC widoczne były już podczas pierwszej oceny (w 4 tygodniu, MD = -7,47 [95% CI: -13,16; -1,77], p = 0,0105) i utrzymywały się aż do końca okresu obserwacji (24 tydzień).

Klinicznie istotną poprawę wyniku kwestionariusza SNOT-22 na końcu obserwacji (zmiana wyniku o -8,9 punktów) uzyskało istotnie więcej chorych leczonych benralizumabem + SoC w porównaniu do pacjentów z grupy placebo + SoC, **69,8% vs 43,9%, RR = 1,57 (95% CI: 1,13; 2,18), p = 0,0067, NNT = 4 (95% CI: 3; 11).**

Kompleksową odpowiedź na końcu okresu obserwacji uzyskało istotnie więcej chorych z grupy benralizumabu + SoC niż placebo + SoC (**42,7% vs 5,3%**). Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi wyniosło: **RR = 7,69 (95% CI: 2,50; 23,65), p = 0,0004**, był to wynik istotny statystycznie, **NNT = 3 (95% CI: 3; 4)**.

Bezpieczeństwo

AEs przedstawiono odpowiednio dla benralizumabu + SoC vs placebo + SoC:

- **Zdarzenia niepożądane ogółem**: 63,5% vs 62,4% – brak istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku ich wystąpienia;
- **Ciężkie AEs: 5,4% vs 10,9%, RR = 0,49 (95% CI: 0,29; 0,85), p = 0,0108, NNT = 19 (95% CI: 10; 105); istotnie statystycznie mniejsze ryzyko ich wystąpienia w grupie BEN Q8W + SoC;**

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

- Ciężkie pogorszenie astmy: 2,1% vs 3,9% – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia tego AE;
- SAEs związane ze stosowanym leczeniem: 0,9% – tylko w grupie benralizumabu+ SoC: zespół uwalniania cytokin, rozszerzenie źrenic, zapalenie płuc, pokrzywka; brak istotnych statystycznie różnic między grupami.
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 1,4% vs 0,9% – brak istotnej statystycznie różnicy między grupami.
- AEs prowadzące do zgonu: nie stwierdzono żadnych.

AEs wg klasyfikacji układów i narządów, BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:

- Zakażenia i zarażenia odnotowano: 35% vs 41%, brak istotnych różnic między grupami;
- Ciężkie zakażenia i zarażenia: 1% vs 3%, brak istotnych różnic między grupami;
- Ciężkie zapalenie płuc 0,5% vs 0,9%; brak istotnych różnic między grupami.

AEs raportowane u ≥5% pacjentów z grupy benralizumabu + SoC, BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:

- Ból głowy: 8,7% vs 3,1%, RR = 2,83 (95% CI: 1,28; 6,26), p = 0,0099, NNH = 18 (95% CI: 12; 47); istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie benralizumabu + SoC;
- Gorączka: 6,1% vs 2,2%, RR = 2,79 (95% CI: 1,09; 7,16), p = 0,0331, NNH = 26 (95% CI: 15; 106); istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie benralizumabu + SoC;
- Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 7,0% vs 7,4%, brak istotnych różnic między grupami;
- Zapalenie zatok: 6,6% vs 5,2%, brak istotnych różnic między grupami;
- Zapalenie oskrzeli: 5,2% vs 7,9%, brak istotnych różnic między grupami.

Zdarzenia nadwrażliwości w trakcie leczenia, BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:

- Reakcje w miejscu iniekcji: 4 (1%) vs 3 (1%), brak istotnych różnic między grupami;
- Reakcje anafilaktyczne: nie stwierdzono w żadnej z grup;
- Nowotwór (rak skóry): 2 (0,5%) vs 1 (0,4%), brak istotnych różnic między grupami;
- Reakcje nadwrażliwości: 29 (6,8%) vs 14 (6,1%), brak istotnych różnic między grupami;
- Najczęstsze [odnotowane u więcej niż 1 pacjenta]: alergiczny nieżyt nosa – 7 (1,6%) vs 2 (0,9%), wysypka – 4 (0,9%) vs 1 (0,4%), pokrzywka – 4 (0,9%) vs 1 (0,4%), wyprysk – 3 (0,7%) vs 1 (0,4%), skurcz oskrzeli – 2 (0,5%) vs 1 (0,4%), alergiczne zapalenie spojówek – 2 (0,5%) vs 0, nadwrażliwość – 2 (0,5%) vs 1 (0,4%), brak istotnych różnic między grupami.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Benralizumab – rzeczywista praktyka kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie przekrojowe (*cross-sectional*), opisujące 42 chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, którzy otrzymywali benralizumab przez co najmniej 6 miesięcy: *Padilla-Galo 2020*. U pacjentów tych musiały wystąpić ≥ 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku wymagające zastosowania OCS, pomimo otrzymywania leczenia dopasowanego do stopnia nasilenia choroby lub przewlekłego stosowania kortykosteroidów. Kryterium włączenia do analizowanej próby stanowiła również liczba eozynofili w krwi obwodowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy ≥300 komórek/µl lub ≥150 komórek/µl u pacjentów, którzy stosują przewlekle kortykosteroidy (odsetek tych ostatnich chorych wyniósł w badaniu 40,5%) – jest to bardzo zbliżone do łącznej populacji nowego programu lekowego, na który składałby się obowiązujący program lekowy i jego proponowane rozszerzenie.

Pacjentów obserwowano w okresie 6 miesięcy – zaplanowano 2 wizyty kontrolne: po 3 i 6 miesiącach leczenia. Analizowana próba była badaniem bardzo dobrej jakości – uzyskała maksymalną oceną według punktacji skali NICE.

Skuteczność kliniczna

Po 6 miesiącach terapii benralizumabem średnia punktacja **testu kontroli astmy** (ACT) zwiększyła się z 13,9 do 21 i była to zmiana istotna statystycznie ($p < 0,001$), jak i istotna klinicznie (średnia zmiana wyniosła 7,1 pkt. przy wartości MCID ≥ 3 pkt.). Podobnie znamiennie ($p < 0,001$) zwiększył się odsetek **chorych, u których stwierdzono wystarczającą kontrolę astmy** – odpowiednio 4,8% vs 81%. Wdrożenie leczenia benralizumabem skutkowało też istotną redukcją ($p < 0,001$) liczby wizyt na szpitalnym oddziela ratunkowym z mediany 1 na 0 po 6 miesiącu terapii.

Odsetek **chorych, którzy wymagali przewlekłego leczenia kortykosteroidami** zmniejszył się istotnie ($p = 0,008$) po wprowadzeniu terapii benralizumabem z 40% na początku próby do 19% po 6 miesiącach obserwacji. Średnia **dzienna dawka doustnego prednizonu** po 6 miesiącach leczenia zmniejszyła się znamiennie z 19,6 do 5 mg, $p = 0,007$. Także średnia **dzienna dawka budezonidu lub jego równoważnika** uległa istotnemu zmniejszeniu z 956 do 714 µg, $p = 0,001$.

Po 6 miesiącach terapii benralizumabem istotnie poprawiła się **czynność płuc** – średnia **wartość FEV1 mierzona w procentach** zwiększyła się z 64,3 do 76, $p < 0,001$. Znamiennej redukcji w tym okresie

obserwacji uległo również średnie **stężenie FeNO** (z 61,5 do 27,8 ppb, p < 0,001) oraz średnia **liczba eozynofili** (z 757,2 do 15,2 komórek/µl, p < 0,001).

Zaznaczenia wymaga fakt, że istotne zmiany dla niektórych parametrów były widoczne już po 3 miesiącach terapii benralizumabem (w przypadku oceny ACT, średniej dawki wziewnego budezonidu lub doustnego prednizonu, mediany liczny wizyt na SOR na kwartał, mediany liczny cykli OCS na kwartał, średniego stężenia FeNO czy też średniej FEV1 w %) i że dla większości z nich różnice między 3, a 6 miesiącem terapii także były znamienne (informacji takich nie podano tylko dla analizy stężenia FeNO). Badacze nie stwierdzili również istotnych różnic w wynikach analizy skuteczności uzyskiwanych w poszczególnych podgrupach wyróżnionych pod względem wcześniejszego stosowania leków biologicznych i obecności atopii.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 9 (21,4%) pacjentów. Wśród nich najczęstszymi były: ból stawów, ból głowy i zaburzenia regulacji temperatury (*dysthermia*). Obserwowane AEs były łagodne i żadne nie doprowadziło do zakończenia leczenia benralizumabem.

Benralizumab + SoC vs PBO + SoC – nieopublikowane wyniki badań RCT (*CALIMA*, *SIROCCO*, *ZONDA*, *ANDHI*) w populacji docelowej

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

Benralizumab vs PBO + SoC – faza podstawa RCT (*CALIMA*, *SIROCCO*, *ZONDA*)

Wszystkie 3 włączone próby (*SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA*) były wieloośrodkowymi badaniami III fazy prowadzonymi z podwójnym zaślepieniem, w których pacjentów przydzielano losowo do jednej z 3 grup, otrzymujących benralizumab podawany co 4 tygodnie (BEN Q4W + SoC), benralizumab podawany co 8

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

tygodni (BEN Q8W + SoC) lub placebo (PBO + SoC). Oceniana interwencja była dodana do stosowanego przewlekłego standardowego leczenia kontrolującego przebieg astmy. Przedstawiono wyniki oceny dla grupy BEN Q8W + SoC, gdyż ta grupa otrzymywała leczenie w zalecanym obecnie schemacie.

Opisywane badania były dużymi próbami klinicznymi: w próbie *CALIMA* uwzględniono 441 chorych w grupie benralizumabu vs 440 w grupie PBO + SoC, w próbie *SIROCCO* – 398 vs 407, natomiast w próbie *ZONDA* 73 vs 75. Próby *CALIMA* oraz *SIROCCO* były w zasadzie bliźniaczymi badaniami, o bardzo zbliżonej metodyce – w obu uwzględniono chorych w wieku 12-75 lat z ciężką, alergiczną astmą, wymagającą stosowania umiarkowanych do wysokich dawek ICS+LABA. Pacjenci mogli stosować OCS, ale takie leczenie nie było wymagane. Głównym celem obu badań była ocena skuteczności benralizumabu w zmniejszaniu rocznej częstości zaostrzeń. Natomiast próba *ZONDA* miała nieco inne założenia – głównym celem była ocena wpływu benralizumabu na możliwość zmniejszenia dawek lub zaprzestania terapii OCS. W odróżnieniu od dwóch poprzednich badań, w próbie *ZONDA* uwzględniono wyłącznie dorosłych (18-75 lat) chorych, z ciężką astmą wymagającą stosowania wysokich dawek ICS+LABA, z wyjściową eozynofilia wynoszącą ≥ 150 komórek/µl, którzy musieli wyjściowo stosować OCS. Badania różniły się nieco okresem obserwacji – w próbie *CALIMA* wynosił on 56 tygodni, w próbie *SIROCCO* – 48 tygodni, natomiast najkrótszy okres obserwacji odnotowano w badaniu *ZONDA*, i wynosił on 28 tygodni.

Charakterystyki uwzględnionych pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami poszczególnych badań. Średnia wieku we wszystkich ocenianych badaniach wyniosła około 50 lat, przy czym wszyscy chorzy uwzględnieni w próbie *ZONDA* byli dorośli, natomiast w próbach *CALIMA* oraz *SIROCCO* było około 95% dorosłych pacjentów (w osobnej publikacji przedstawiono wyniki dla podgrupy dorosłych otrzymujących wysokie dawki ICS+LABA). Odsetek mężczyzn zawierał się w zakresie 34-40% we wszystkich analizowanych grupach, a zdecydowana większość pacjentów była rasy białej. Mediana liczby eozynofili w krwi obwodowej mierzona w miejscowym laboratorium (będąca jednym z kryteriów stratyfikacji) wynosiła od 360/µl do 400/µl w grupach prób *CALIMA* i *SIROCCO*, a w podgrupach z liczbą eozynofili ≥ 150/µl oraz w badaniu *ZONDA* od 400/µl do 535/µl.

Uwzględnione badania nie prezentowały wyników dokładnie dla populacji [redacted] ponadto część pacjentów uwzględnionych w badaniach *SIROCCO/CALIMA* była w wieku < 18 lat i nie otrzymywała wysokich dawek ICS. Odnaleziono jednak wyniki w podgrupach możliwie zbliżonych do poszukiwanej populacji, w związku z czym zaplanowano ocenę wyników w następujących podgrupach chorych z eozynofilią, prezentowanych w analizowanych badaniach:

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

- eozynofilia 150-299 komórek/µl bez względu na wyjściowe stosowanie OCS (BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC, n = 147 vs 137);
- eozynofilia ≥ 150 komórek/µl – bez względu na wyjściowe stosowanie OCS w przypadku badań *SIROCCO/CALIMA*, w przypadku badania *ZONDA* wszyscy chorzy otrzymywali wyjściowo OCS (BEN Q8W + SoC od 73 do 325, PBO + SoC od 75 do 315 chorych, w zależności od badania);
- eozynofilia < 300 komórek/µl – w ramach tej podgrupy wyróżniono dalsze podgrupy chorych stosujących wyjściowo OCS oraz nie otrzymujących takiego leczenia (BEN Q8W + SoC 125 chorych w *CALIMA* oraz 131 chorych w *SIROCCO*, PBO + SoC odpowiednio 122 i 140 chorych; chorzy z OCS: 33 w grupie BEN Q8W + SoC oraz 44 w grupie PBO + SoC),
- eozynofilia ≥ 300 komórek/µl; wyniki dla tej podgrupy prezentowano jedynie wtedy, gdy udało się je zestawić z wynikami w podgrupie < 300 komórek/µl, w ramach tej podgrupy wyróżniono dalsze podgrupy chorych stosujących wyjściowo OCS oraz nie otrzymujących takiego leczenia (BEN Q8W + SoC 239 chorych w *CALIMA* oraz 267 chorych w *SIROCCO*, PBO + SoC odpowiednio 248 i 267 chorych; chorzy z OCS: 77 w grupie BEN Q8W + SoC oraz 65 w grupie PBO + SoC).

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia astmy. Wśród chorych z eozynofilią w zakresie **150-299 komórek/µl** częstość zaostrzeń była liczbowo niższa w grupie chorych otrzymujących benralizumab w porównaniu do grupy kontrolnej: 0,94 (95% CI: 0,73; 1,21) vs 1,22 (0,96; 1,54), ale nie stwierdzono znamiennych różnic dla tego porównania: częstość względna wyniosła 0,77 (95% CI: 0,55; 1,09), p = 0,15.

Wśród chorych z wyjściową eozynofilią **≥ 150 komórek/µl**, w połączonej analizie badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* średnia roczna częstość zaostrzeń astmy podczas terapii benralizumabem wyniosła 0,72 (95% CI: 0,63; 0,82), w porównaniu do 1,14 (95% CI: 1,02; 1,28) w grupie kontrolnej, co świadczyło o istotnym, niemal 40% zmniejszeniu częstości zaostrzeń po zastosowaniu benralizumabu: częstość względna = 0,63 (95% CI: 0,53; 0,74), p < 0,0001. Większy efekt odnotowano w badaniu *ZONDA*: średnia roczna częstość zaostrzeń wyniosła 0,54 (95% CI: 0,34; 0,88) u chorych leczonych benralizumabem oraz 1,83 (95% CI: 1,33) w grupie otrzymującej placebo, co świadczyło o istotnym, 70% redukcji częstości zaostrzeń po zastosowaniu benralizumabu: częstość względna = 0,30 (95% CI: 0,17; 0,53), p < 0,001. Zarówno w badaniu *SIROCCO*, jak i w próbie *ZONDA*, średnia roczna częstość zaostrzeń astmy związanych z wizytą na SOR lub hospitalizacją była istotnie mniejsza u chorych otrzymujących benralizumab, niż u chorych otrzymujących placebo: 0,12 (95% CI: 0,08; 0,18) vs 0,23 (95% CI: 0,16; 0,32) w badaniu *SIROCCO* oraz 0,02

(95% CI: 0,00; 0,18) vs 0,32 (95% CI: 0,16; 0,65) w badaniu *ZONDA*. Ilorazy tych częstości wyniosły odpowiednio 0,54 (95% CI: 0,32; 0,90), p = 0,018 oraz 0,07 (95% CI: 0,01; 0,63), p = 0,018 – wartości te były znamienne statystycznie.

W podgrupie chorych z eozynofilią **< 300 komórek/µl**, średnia roczna częstość zaostrzeń w grupie otrzymującej benralizumab wyniosła 1,00 (95% CI: 0,78; 1,28) w badaniu *SIROCCO* oraz 0,73 (95% CI: 0,55; 0,95) w badaniu *CALIMA*, natomiast częstość zaostrzeń w grupach placebo tych badań wyniosła 1,21 (95% CI: 0,96; 1,52). Istotne statystycznie różnice pomiędzy tymi grupami odnotowano jednak tylko w próbie *CALIMA*: częstość względna = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,86), p = 0,0048. Wśród pacjentów z eozynofilią **< 300 komórek/µl stosujących wyjściowo OCS** średnia roczna częstość zaostrzeń wyniosła 1,06 (95% CI: 0,70; 1,60) w grupie benralizumabu, oraz 2,38 (95% CI: 1,76; 3,23) w grupie placebo, częstość względna = 0,44 (95% CI: 0,26; 0,74), p = 0,002. Istotny efekt odnotowano pomimo stosunkowo małej liczebności chorych w tej podgrupie (33 vs 44, benralizumab vs placebo). **Wśród chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl nie stosujących OCS**, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą benralizumabu a placebo w rocznej częstości zaostrzeń (p = 0,082).

Czas do pierwszego zaostrzenia astmy. W badaniu *ZONDA* benralizumabu istotnie zmniejszał ryzyko zaostrzenia astmy w danym czasie w porównaniu z placebo, o 68%: HR = 0,32 (95% CI: 0,17; 0,57), p < 0,001. Ryzyko zaostrzenia astmy wymagającego wizyty na SOR lub hospitalizacji było zmniejszone o 88% po zastosowaniu benralizumabu w porównaniu do placebo: HR = 0,12 (95% CI: 0,01; 0,63), p =0,042.

Zmiana FEV_1 (mierzonej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela). W podgrupie chorych z eozynofilią **150-299 komórek/µl** średnia zmiana od wartości wyjściowej w FEV_1 była nieco większa w grupie benralizumabu niż w grupie kontrolnej, 0,211 vs 0,151 litra, ale różnice te nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: 0,060 (95% CI: -0,0037; 0,157) litra, p = 0,23. Zaznaczyć należy, że po stronie benralizumabu zmiana była istotna klinicznie (≥ 200 ml), podczas gdy istotności klinicznej zmian nie stwierdzono w grupie kontrolnej.

W podgrupie chorych z eozynofilią **≥ 150 komórek/µl**, w każdym z analizowanych badań odnotowano istotnie większą poprawę FEV_1 w grupie benralizumabu, w porównaniu do grupy placebo. W połączonej analizie badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, średnia zmiana FEV_1 w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 0,311 litra (zmiana istotna klinicznie, ≥ 200 ml), w porównaniu do 0,191 litra w grupie placebo (brak klinicznie istotnego efektu), MD = 0,120 (95% CI: 0,066; 0,173), p < 0,0001. Z kolei w badaniu *ZONDA* zmiana w wartości FEV_1 w grupie benralizumabu wyniosła 0,239 litra i była istotna klinicznie (≥ 200 ml),

natomiast w grupie placebo 0,126 litra (zmiana nieistotna klinicznie), ale różnica pomiędzy tymi grupami w zmianie FEV_1 nie była istotna statystycznie: 0,112 (95% CI: -0,033; 0,258), p = 0,129.

Wśród chorych z eozynofilią **< 300 komórek/µl** nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupą benralizumabu oraz placebo w zmianie FEV_1, zarówno w badaniu *SIROCCO*, jak i w próbie *CALIMA*: różnice pomiędzy tymi grupami w zmianie FEV_1 wyniosły odpowiednio 0,102 (95% CI: 0,003; 0,208), p = 0,568 oraz -0,015 (95% CI: -0,127; 0,096), p = 0,7863. Metaanaliza (metoda odwrotnych wariancji) obu tych badań również nie wskazywała istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie FEV_1: 0,048 (95% CI: -0,027; 0,124), p = 0,2086. Wśród chorych z eozynofilią **< 300 komórek/µl** nie wykazano znamiennych różnic w zmianach FEV_1 pomiędzy grupami benralizumabu oraz placebo, zarówno w populacji chorych **stosujących wyjściowo OCS**: 0,07 (95% CI: -0,10; 0,23), p = 0,432, jak i chorych **nie stosujących wyjściowo OCS**, 0,05 (95% CI: -0,03; 0,13), p = 0,264.

Łączny wynik oceny objawów astmy (ang. *Total Asthma Symptome Score*). Wśród pacjentów z wyjściową **eozynofilią ≥ 150 komórek/µl**, benralizumab poprawiał łączny wynik oceny objawów astmy w większym stopniu niż placebo, ale istotne statystycznie różnice odnotowano w przypadku badań pierwotnych jedynie w próbie *SIROCCO*: MD = -0,23 (95% CI: -0,41; -0,06), p = 0,009. W badaniach *CALIMA* oraz *ZONDA* obserwowano liczbowo większą poprawę objawów astmy w grupie benralizumabu w porównaniu do placebo, ale różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej. W przypadku połączonych grup badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* wynik był jednak istotny, wskazując na znamiennie większą poprawę objawów po zastosowaniu benralizumabu, w porównaniu do placebo: MD = -0,19 (95% CI: -0,31; -0,07), p = 0,0027.

Wśród pacjentów z **eozynofilią < 300 komórek/µl** istotne różnice pomiędzy grupami benralizumabu oraz placebo odnotowano jedynie w badaniu *SIROCCO* – wskazywały one na większą poprawę objawów astmy podczas terapii benralizumabem, w porównaniu do placebo: MD = -0,29 (95% CI: -0,57; -0,01), p = 0,0431. U chorych z grupy **eozynofilii < 300 komórek/µl**, niezależnie od przyjmowania wyjściowo doustnych kortykosteroidów, nie stwierdzano znamiennych różnic pomiędzy grupami benralizumabu oraz placebo w łącznym wyniku oceny objawów astmy, przy czym różnica **w podgrupie otrzymującej OCS** wyniosła -0,31 (95% CI: -0,80; 0,18), p = 0,210.

Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ (ang. *Asthma Control Questionnaire*). Wśród pacjentów **z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl**, w większości badań (poza próbą *SIROCCO* według danych z publikacji *Goldman 2017*) obserwowano istotne różnice pomiędzy grupami otrzymującymi benralizumab oraz placebo, wskazujące na większą poprawę objawów choroby po zastosowaniu benralizumabu. W każdym

przypadku, zmiany od wartości wyjściowej świadczyły o istotnej klinicznie poprawie (zmiana o ≥ 0,5 punktu). W połączonej analizie badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* różnice pomiędzy opisywanymi grupami w średniej zmianie wyniku oceny skali ACQ-6 wyniosły -0,18 (95% CI: -0,30; -0,07), co było znamiennym statystycznie wynikiem (p = 0,0022). Różnica ta była wyraźniejsza w badaniu *ZONDA*, gdzie wyniosła -0,55 (95% CI: -0,86; -0,23), p = 0,001 (była to różnica istotna klinicznie – zmiana o przynajmniej 0,5 punktu).

Wśród chorych z eozynofilią **< 300 komórek/µl**, nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w badaniu *SIROCCO*, jak i w próbie *CALIMA*, choć w obu przypadkach różnice wskazywały liczbowo na korzyść benralizumabu: -0,22 (95% CI: -0,48; 0,05), p = 0,1066 w badaniu *SIROCCO* oraz -0,10 (95% CI: -0,37; 0,16) w badaniu *CALIMA*. W metaanalizie obu tych badań (metoda odwrotnych wariancji) również nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: -0,16 (95% CI: -0,35; 0,03), p = 0,0942. U pacjentów **z eozynofilią < 300 komórek/µl stosujących wyjściowo OCS**, różnica pomiędzy grupą benralizumabu oraz placebo w średniej zmianie wyniku ACQ-6 od wartości wyjściowej wyniosła -0,47 (95% CI: -0,99; 0,04), p = 0,072.

Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*). Wśród chorych z eozynofilią **≥ 150 komórek/µl** obserwowano znamiennie wyższą poprawę jakości życia po zastosowaniu benralizumabu, niż po zastosowaniu placebo, w każdym z trzech analizowanych badań. W połączonej grupie badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (publikacja *FitzGerald 2018*) różnica w zmianie od wartości wyjściowej wyniku oceny AQLQ pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła 0,19 (95% CI: 0,07; 0,31) i była znamienna statystycznie p = 0,0025. W badaniu *ZONDA* obserwowane różnice również były znamienne statystycznie, a obserwowany efekt był wyższy niż w pozostałych badaniach – różnica w zmianie wyniku oceny jakości życia wyniosła 0,45 (95% CI: 0,14; 0,76) punktu, p = 0,004. Zarówno w grupie chorych otrzymujących benralizumab, jak i w grupie otrzymującej placebo obserwowane zmiany wyniku AQLQ były istotne kliniczne (zmiana ≥ 0,5 punktu).

Ocena zużycia doustnych kortykosteroidów. Podgrupa chorych z **eozynofilią 150-299 komórek/µl,** w której oceniono zmiany dawki doustnych kortykosteroidów była bardzo nieliczna w badaniu *ZONDA* –12 vs 11, benralizumab vs PBO + SoC. Nie przedstawiono median wyjściowego dawkowania OCS, natomiast mediany dawki na końcu leczenia wynosiły 6,25 (zakres: 0,0-30,0) mg/dzień oraz 5,0 (zakres: 0,0-15,0) mg/dzień, odpowiednio w grupach benralizumabu oraz placebo. W obu grupach odnotowano zmniejszenie dawki w stosunku do wartości wyjściowej, ale nie oceniono istotności statystycznej różnic pomiędzy nimi. Mediana procentowego zmniejszenia dawki OCS w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła

57,5% (zakres: -50,0%-100%) u pacjentów otrzymujących benralizumab, oraz 50,0% (zakres: 0,0%-100,0%) w grupie otrzymującej placebo.

Wśród chorych **z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl** otrzymujących benralizumab, mediana wyjściowej dawki doustnych kortykosteroidów uległa zmniejszeniu od 10,0 (zakres: 7,5-40,0) mg/dzień do 5,0 (zakres: 0,0-30,0) mg dzień, a mediana procentowego zmniejszenia wyniosła 75,0% (zakres: -50,0%-100,0%). Dla porównania, w grupie placebo mediana dawek OCS liczbowo nie uległa zmianie: 10 (zakres: 7,5-40,0) mg/dzień wyjściowo, oraz 10 (zakres: 0,0-40) mg/dzień na końcu leczenia, a mediana procentowego zmniejszenia dawki OCS wyniosła 25,0% (zakres:-150,0%-100,0%). Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie ($p < 0,001$.

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PROs). Wśród pacjentów z wyjściową **eozynofilią ≥ 150 komórek/µl,** obserwowano poprawę ograniczeń związanych z codzienną aktywnością wśród pacjentów otrzymujących benralizumab, i była ona istotnie wyższa w porównaniu do wyniku w grupie placebo. Wynik oceny ograniczenia aktywności uległ zmniejszeniu o 0,14 punktów w grupie benralizumabu w porównaniu z grupą placebo: -0,14 (95% CI: -0,23; -0,06), $p < 0,001$. Podobne różnice pomiędzy analizowanymi grupami odnotowano dla oceny unikania codziennej aktywności: -0,15 (95% CI: -0,24; -0,06), $p < 0,001$ oraz konieczności ograniczenia intensywności wykonywanych aktywności: -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08), $p < 0,001$. Również postrzeganie zmęczenia w kontekście codziennej aktywności uległo poprawie u chorych leczonych benralizumabem w porównaniu z placebo – różnice pomiędzy grupami w średniej zmianie wyniku oceny tego parametru wyniosły -0,10 (95% CI: -0,19; -0,01), $p = 0,026$. Różnice w średniej zmianie od wartości wyjściowej liczby wziewów leku ratunkowego pomiędzy grupą benralizumabu a placebo wyniosły -0,45 (95% CI: -0,82; -0,07) i były znamienne statystycznie ($p = 0,019$).

Wśród chorych z wyjściową eozynofilią **< 300 komórek/µl**, benralizumab w istotnie większym stopniu poprawiał ograniczenia codziennej aktywności leczonych pacjentów, niż placebo – różnice w zmianie od wartości wyjściowej wyniku oceny ograniczeń aktywności pomiędzy analizowanymi grupami wyniosły -0,18 (95% CI: -0,31; -0,05), $p = 0,008$, różnice w ocenie unikania codziennej aktywności wyniosły -0,19 (95% CI: -0,33; -0,05), $p = 0,009$, natomiast różnice w ocenie konieczności ograniczenia intensywności prowadzonych aktywności wyniosły -0,20 (95% CI: -0,34; -0,05), $p = 0,008$. W przypadku oceny postrzegania zmęczenia odnotowano liczbowo większą poprawę podczas stosowania benralizumabu w porównaniu do placebo, ale różnica nie była znamienna statystycznie: -0,11 (95% CI: -0,25; 0,03), $p = 0,129$. Obserwowano liczbową poprawę zużycia leków ratunkowych po zastosowaniu benralizumabu, ale różnice wobec grupy placebo nie były istotne statystycznie w żadnym z przeprowadzonych porównań. Dla

oceny codziennego zużycia leków ratunkowych różnica ta wyniosła -0,19 (95% CI: -0,80; 0,42) i nie była znamienna statystycznie (p = 0,532)

Bezpieczeństwo

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl. W metaanalizie z uwzględnieniem badań *SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA* wykazano brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakichkolwiek AEs pomiędzy grupami BEN Q8W + SoC i PBO + SoC, RR = 0,96 (95% CI: 0,90; 1,01), p = 0,1299. Najczęściej raportowano pogorszenie astmy, które występowało istotnie rzadziej w grupie BEN Q8W + SoC w porównaniu do PBO + SoC, wynik metaanalizy: RR = 0,52 (95% CI: 0,30; 0,91), p = 0,0224, NNT =10 (95% CI: 6; 32). Dodatkowo wyniki metaanalizy wskazywały u pacjentów w grupie BEN Q8W + SoC w porównaniu do PBO + SoC istotnie mniejszą częstość występowania innych zdarzeń związanych z układem oddechowym: zapalenia oskrzeli i zapalenia zatok, odpowiednio: RR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,83), p = 0,0028, NNT = 22 (95% CI: 14; 61) i RR = 0,62 (95% CI: 0,42; 0,91), p = 0,0155, NNT = 30 (95% CI: 17; 143), wskazując na korzyść ocenianej interwencji.

Zdarzenia prowadzące do zakończenia leczenia przedstawiono tylko w próbie *ZONDA.* Zdarzenia te raportowano u 4% pacjentów w grupie BEN Q8W + SoC i 3% w grupie PBO + SoC, różnice nie były statystycznie istotne, RR = 1,54 (95% CI: 0,27; 8,96), p = 0,6301

Jakiekolwiek SAEs występowały z podobną częstością w grupie BEN Q8W + SoC i PBO + SoC, metaanaliza badań *ZONDA, SIROCCO* i *CALIMA* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, RR = 0,81 (95% CI: 0,62; 1,06), p = 0,1256.

Dane dotyczące AEs prowadzących do zgonu odnaleziono tylko w próbie *ZONDA*, gdzie raportowano 2 przypadki zgonu w grupie BENQ8W oraz żadnego w grupie placebo. U pierwszego z pacjentów w grupie BEN Q8W + SoC raportowano zawał serca w wyniku choroby wieńcowej, a u drugiego odnotowano zgon w wyniku zapalenia płuc. Różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne, RR = 5,14 (0,25; 105,17), p = 0,2882.

Wyniki metaanalizy danych dotyczących reakcji w miejscu podania z prób *SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA* nie wskazywały na statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami, RR = 1,00 (95% CI: 0,47; 2,11), p = 0,9956, wykazując identyczne ryzyko wystąpienia tych reakcji w każdej z grup.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością występowały u podobnego odsetka pacjentów w grupie benralizumabu i placebo, przeprowadzona metaanaliza nie wykazała istotnych różnic, RR = 1,00 (95% CI: 0,55; 1,82), p = 0,9918. W próbie *ZONDA* wyszczególniono reakcję ogólnoustrojową odnotowaną u 1 pacjenta w każdej z grup, była to pokrzywka. Ryzyko wystąpienia pokrzywki jako reakcji ogólnoustrojowej związanej z nadwrażliwością nie było statystycznie istotne, RR = 1,03 (95% CI: 0,07; 16,12), p = 0,9846.

Chorzy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl. Przeprowadzona metaanaliza badań *SIROCCO* i *CALIMA*, dotycząca jakichkolwiek AEs wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami interwencji i placebo, RR = 0,95 (95% CI: 0,87; 1,05), p = 0,3237 i RR = 0,98 (95% CI: 0,87; 1,10), p = 0,7143, odpowiednio dla podgrupy z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl. W przypadku poszczególnych zdarzeń, przeprowadzona metaanaliza dla pogorszenia astmy nie wykazała istotnych statystycznie różnic w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl, RR = 0,71 (95% CI: 0,47; 1,10), p = 0,1234, jednak wśród pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl pogorszenie astmy raportowano istotnie rzadziej wśród pacjentów leczonych benralizumabem w porównaniu do placebo, RR = 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), p = 0,0011, NNT = 14 (95% CI: 9; 33). W odniesieniu do zapalenia oskrzeli, wyniki metaanalizy w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl nie wykazały istotnych statystycznie różnic, RR = 1,06 (95% CI: 0,61; 1,85), p = 0,8296 natomiast w podgrupie z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl wynik wskazywał istotnie na korzyść interwencji, RR = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,97), p = 0,0355, NNT = 27 (95% CI: 14; 321). Istotne różnice odnotowano w przypadku zapalenia zatok: metaanaliza w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl wskazywała istotnie na korzyść badanej interwencji, RR = 0,44 (95% CI: 0,21; 0,95), p = 0,0353, NNT = 23 (95% CI: 12; 209), natomiast wyniki w podgrupie ≥ 300 komórek/µl nie wykazały znamiennie istotnych różnic, RR = 0,77 (95% CI: 0,49; 1,20), p = 0,2515.

AEs prowadzące do zakończenia leczenia raportowano częściej w grupie BEN Q8W + SoC w porównaniu do PBO + SoC, w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl różnice nie były statystycznie istotne, wynik metaanalizy: RR = 2,03 (95% CI: 0,51; 8,03), p = 0,3112, natomiast u pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl ocena na podstawie metaanalizy wskazała na istotny wpływ benralizumabu w porównaniu do placebo na częstość występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia, odpowiednio RR = 4,15 (95% CI: 1,18; 14,55), p = 0,0264, NNH = 55 (95% CI: 30; 301).

Wyniki metaanalizy prób *SIROCCO* i *CALIMA* w zakresie jakichkolwiek SAEs wskazały na brak istotnych statystycznie różnic w częstości ich raportowania zarówno w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl,

RR = 0,73 (95% CI: 0,32; 1,66), p = 0,4548 jak i w podgrupie z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, RR = 0,86 (95% CI: 0,62; 1,19), p = 0,3686.

Zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów, różnice nie były statystycznie znamienne, wyniki metaanalizy: RR = 1,05 (0011; 10,02), p = 0,9659 i RR = 1,57 (0,27; 9,19). p = 0,6187, odpowiednio dla podgrup z eozynofilią < 300 komórek/µl i ≥ 300 komórek/µl.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy dotyczącej reakcji w miejscu podania nie wykazały znamiennych różnic pomiędzy grupami zarówno w podgrupie z eozynofilią < 300 komórek/µl, RR = 2,10 (95% CI: 0,53; 8,30), p = 0,2896, jak i w podgrupie z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, RR = 0,96 (95% CI: 0,43; 2,15), p = 0,9148.

Ocena ogólnoustrojowych reakcji związanych z nadwrażliwością przy użyciu metaanalizy wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami zarówno wśród chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl, RR = 1,19 (95% CI: 0,44; 3,23), p = 0,7297, jak i w grupie z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, RR = 0,79 (95% CI: 0,41; 1,52), p = 0,4785.

Łączna populacja bezpieczeństwa. W przypadku jakichkolwiek AEs, przeprowadzona metaanaliza prób *SIROCCO* i *CALIMA* nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, RR = 0,95 (95% CI: 0,90; 1,00), p = 0,0603. Odnośnie poszczególnych zdarzeń niepożądanych, pogorszenie astmy było raportowane istotnie rzadziej w grupie BEN Q8W + SoC w porównaniu do PBO + SoC, wynik metaanalizy RR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83), p = 0,0005, NNT = 17 (95% CI: 11; 37). W przypadku zapalenia oskrzeli, wyniki metaanalizy nie były statystycznie istotne, p = 0,79 (95% CI: 0,58; 1,08), p = 0,1421, natomiast w przypadku zapalenia zatok wyniki metaanalizy wskazywały istotnie na korzyść benralizumabu, RR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,97), p = 0,0340, NNT = 39 (95% CI: 21; 445).

AEs prowadzące do zakończenia leczenia występowały istotnie częściej w grupie BEN Q8W + SoC w porównaniu do PBO + SoC, wynik metaanalizy: RR = 2,65 (95% CI: 1,11; 6,31), p = 0,0278, NNH = 74 (95% CI: 40; 523).

Przeprowadzona metaanaliza prób *SIROCCO* i *CALIMA* nie wykazała istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakichkolwiek SAEs pomiędzy grupami, RR = 0,82 (95% CI: 0,64; 1,07), p = 0,1408.

Zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów, różnice nie były statystycznie znamienne, wyniki metaanalizy: RR = 1,44 (0,29; 7,31), p = 0,6576.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Reakcje w miejscu podania terapii występowały u takiego samego odsetka pacjentów w grupie BEN Q8W + SoC i PBO + SoC, przeprowadzona metaanaliza wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami, RR = 1,16 (95% CI: 0,60; 2,26), p = 0,6638.

Wyniki metaanalizy dotyczącej oceny ogólnoustrojowych reakcji związanych z nadwrażliwością wskazywały na brak istotnych pomiędzy grupami BEN Q8W + SoC i PBO + SoC w populacji bezpieczeństwa, RR = 0,88 (95% CI: 0,52; 1,51), p = 0,6494.

Benralizumab – faza wydłużona badań podstawowych (BORA)

Badanie *BORA* stanowiło podwójnie zaślepioną fazę wydłużoną prób *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA*, w której zachowano pierwotny losowy przydział pacjentów do grup interwencji (w których otrzymywano benralizumab co 4 lub co 8 tygodni), natomiast chorych, którzy wcześniej utrzymywali placebo, przydzielano losowo do grup otrzymujących benralizumab co 4 lub co 8 tygodni. Wyjątek stanowili pacjenci w wieku < 18 lat (w momencie kwalifikacji do poprzedzających badań) z Unii Europejskiej przyjmujący wcześniej placebo, którzy byli przydzielani jedynie do grupy otrzymującej benralizumab co 8 tygodni. Dorośli pacjenci, którzy dołączyli do badania *BORA* po rekrutacji 1200 chorych i ukończyli 16-40 tygodni badania mogli zakończyć wcześniej udział w badaniu i dołączyć do próby *MELTEMI* (obecnie w toku), gdzie otrzymywali benralizumab dawkowany tak, jak w badaniu *BORA*.

Celem badania *BORA* była dalsza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa benralizumabu. Jako główny punkt końcowy przyjęto bezpieczeństwo i tolerancję leczenia benralizumabem przez okres 56 tygodni (pacjenci dorośli) lub 108 tygodni (chorzy w wieku 12-17 lat). W próbie *BORA* nie założono formalnej hipotezy statystycznej do sprawdzenia ze względu na brak uwzględnienia komparatora w postaci placebo. Do grup BEN Q4W + SoC i BEN Q8W + SoC włączono odpowiednio 633 i 639 chorych otrzymujących w poprzedzających badaniach klinicznych analogiczną interwencję, a przydzielono losowo odpowiednio 320 i 334 pacjentów przyjmujących wcześniej placebo.

Wyjściowa charakterystyka grupy BEN Q8W + SoC była zbliżona dla pacjentów przyjmujących w poprzedzającym badaniu klinicznym benralizumab oraz dla tych przyjmujących wcześniej preparat placebo w odniesieniu do prawie wszystkich opisanych parametrów. Wyjątkiem była mediana liczby eozynofili we krwi, która w podgrupie BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC wynosiła 33/µl (zakres: 0-1690), a w podgrupie PBO + SoC/BEN Q8W + SoC 399/µl (zakres: 0-2430), co wynikało z faktu, że pierwsza ze wspomnianych grup otrzymywała leczenie benralizumabem w ramach badania podstawowego. Włączeni pacjenci mieli

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

średnio ok. 49 lat, a zdecydowana większość (≥ 90% wyróżnionych podgrup) była w grupie wiekowej 18-75 lat. Ok. 40% chorych w grupie BEN Q8W + SoC stanowili mężczyźni, a zdecydowana większość chorych (sumarycznie 77%) była rasy białej.

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia astmy. Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią **< 300 komórek/µl**, średnia roczna częstość zaostrzeń łącznie w grupie chorych otrzymujących benralizumab wyniosła 0,64 (95% CI: 0,55; 0,74). Ogółem, średnia liczba zaostrzeń przypadająca na pacjenta (łącznie dla obu grup leczenia) wyniosła 0,7 (SD: 1,3). Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym były stosunkowo rzadkie i dotyczyły niewielkiego odsetka pacjentów – ogółem 3% (9/266) wśród chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl; roczne częstości zaostrzeń wyniosły średnio 0,04 (95% CI: 0,02; 0,07) w tej podgrupie. Odsetek pacjentów z przynajmniej jednym zaostrzeniem astmy, które wymagało hospitalizacji, był również niski i wśród chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl wynosił 4% wśród pacjentów otrzymujących benralizumab, a roczna częstość zaostrzeń w tej grupie wyniosła 0,05 (95% CI: 0,03; 0,09).

Zmiana FEV_1 (mierzonej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela). Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią **< 300 komórek/µl** średnia zmiana FEV_1 w ramach badania *BORA* u chorych otrzymujących benralizumab wyniosła po 48 tygodniach 0,025 (95% CI: -0,018; 0,068); przedstawione przedziały ufności nie wskazywały, by obserwowane zmiany były znamienne statystycznie. Natomiast zmiana FEV_1 po 56 tygodniach leczenia u chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl wyniosła -0,001 (95% CI: -0,042; 0,040) i również nie była znamienna statystycznie. W obu przypadkach, obserwowane zmiany nie były istotne klinicznie (≥ 200 ml).

Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ (ang. *Asthma Control Questionnaire*). Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią **< 300 komórek/µl** średnia zmiana od wartości wyjściowej wyniku ACQ-6 wśród pacjentów leczonych benralizumabem w ramach badania *BORA* po 48 tygodniach wskazywała na istotną poprawę kontroli objawów astmy w ciągu 48 tygodni leczenia – zmiana ta wyniosła -0,14 (95% CI: -0,25; -0,04) i była znamienna statystycznie. W ocenie po 56 tygodniach obserwowano liczbowe zmniejszenie (poprawę) wyniku ACQ-6 ale przedstawione przedziały ufności wskazywały, że obserwowane zmiany nie były znamienne statystycznie: -0,10 (95% CI: -0,22; 0,02). Obserwowane zmiany nie osiągnęły progu istotności klinicznej (zmiana o przynajmniej 0,5 punktu).

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*). Wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią **< 300 komórek/µl** w całej analizowanej grupie otrzymującej benralizumab po 48 tygodniach badania *BORA* odnotowano poprawę oceny jakości życia i była ona znamienna statystycznie: 0,12 (95% CI: 0,01; 0,23). Wynik po 56 tygodniach wyniósł 0,11 (95% CI: -0,02; 0,24) i nie był znamienny statystycznie. W obu przypadkach nie osiągnięto progu istotności klinicznej (zmiana o przynajmniej 0,5 punktu).

Ocena zużycia doustnych kortykosteroidów. Na końcu fazy podstawowej badania *ZONDA*, większość (45, 70,3%) pacjentów uzyskała zmniejszenie dawki OCS o ≥ 50 %, natomiast 27 (42,2%) chorych uzyskało zmniejszenie dawki OCS o przynajmniej 90%. Ogólnie, odsetki te były utrzymywane w kolejnych tygodniach badania *BORA* i po 24 tygodniach liczba chorych ze zmniejszeniem doustnych OCS ≥ 50 procent wyniosła 44 (75,9%), z czego 23 (39,7%) chorych miało redukcję dawki o 90% lub większą. Efekt ten utrzymywał się również w dalszym okresie i po 56 tygodniach odsetki te wyniosły odpowiednio 75% oraz 39% - liczba pacjentów ocenianych w 56 tygodniu była jednak niższa (n = 28), z uwagi na przejście części chorych do badania *MELTEMI*, kolejnej fazy wydłużonej ukierunkowanej na ocenie bezpieczeństwa, która obecnie jest wciąż prowadzona.

Bezpieczeństwo

Łączna populacja bezpieczeństwa. W próbie *BORA* jakiekolwiek AEs raportowano u 71% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie benralizumabem oraz u 65% chorych, którzy wcześniej otrzymywali placebo. Najczęściej raportowano wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych: 16% vs 15%, odpowiednio dla BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC i PBO + SoC/BEN Q8W + SoC. Odsetek AEs prowadzących do zakończenia leczenia w obu grupach był niski i wynosił 2%. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 10% chorych w grupie BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC i 11% w grupie PBO + SoC/BEN Q8W + SoC. AEs prowadzące do zgonu były raportowane niezależnie od czasu, kiedy pacjenci zaczęli otrzymywać benralizumab. Odsetek w obu grupach wynosił < 1%. W grupie BEN Q8W + SoC/ BEN Q8W + SoC raportowano 2 przypadki zgonu: z powodu posocznicy płucnej i zakażenia ogólnego. W grupie pacjentów otrzymujących wcześniej placebo i przypisanych do schematu BEN Q8W + SoC odnotowano zgon w wyniku udaru niedokrwiennego. Odsetek raportowanych reakcji w miejscu podania benralizumabu w próbie *BORA* był niewielki w obu grupach (2% i 1% odpowiednio dla BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC i PBO + SoC/BEN Q8W + SoC). Reakcje ogólnoustrojowe związane z nadwrażliwością raportowano u 1% chorych w grupie BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC i 2% w grupie PBO + SoC. Odsetek pacjentów, u których odnotowano

ogólnoustrojowe reakcje, które w ocenie badaczy były związane z nadwrażliwością wynosił poniżej 1% w każdej z grup. U jednego pacjenta w obu grupach wystąpiła pokrzywka.

Benralizumab – analizy zintegrowane badań podstawowych i fazy wydłużonej

W publikacji *FitzGerald 2019* opisano zintegrowaną analizę 2 lat leczenia wśród pacjentów przyjmujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów, uczestniczących w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy przystąpili potem do próby *BORA*. Podobne założenia miała zintegrowana analiza opisana w publikacji *Bourdin 2019*, gdzie włączono pacjentów przyjmujących wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów przydzielonych do grup BEN Q4W + SoC i BEN Q8W + SoC w badaniu *ZONDA*, którzy później przystąpili do próby *BORA*. W zintegrowanych analizach nie uwzględniono chorych z grup PBO + SoC w badaniach *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA*, gdyż przez późniejszą randomizację w badaniu *BORA* do grup BEN Q4W + SoC i BEN Q8W + SoC nie otrzymywali tej samej interwencji przez cały okres obserwacji. W grupach BEN Q8W + SoC w zintegrowanych analizach *FitzGerald 2019* i *Bourdin 2019* średni czas leczenia benralizumabem wynosił odpowiednio 24,6 (SD: 2,4) miesiąca i 586,55 (SD: 35,266) dni.

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia astmy. U 64 pacjentów **z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl** w zintegrowanej analizie badań *ZONDA* i *BORA* oceniano częstość zaostrzeń w 1,5 rocznym okresie obserwacji – średnia roczna częstość zaostrzeń w tej grupie pacjentów wyniosła 0,40 na końcu okresu leczenia badania *ZONDA*, oraz 0,57 na końcu fazy wydłużonej *BORA*. Zaznaczono, że każde z obserwowanych zaostrzeń wymagało użycia systemowych kortykosteroidów (w tym OCS). Odsetek chorych u których stwierdzono przynajmniej 1 zaostrzenie astmy prowadzące do wizyty na SOR lub hospitalizacji wynosił 3,1% (2/64 chorych).

Wśród 166 pacjentów **z eozynofilią < 300 komórek/µl** otrzymujących benralizumab w zalecanym schemacie, przynajmniej jedno zaostrzenie astmy w okresie zintegrowanej analizy odnotowano u 90 (54%), natomiast roczną częstość zaostrzeń ustalono na 0,68 (95% CI: 0,60; 0,77). Średnia częstość zaostrzeń przypadająca na jednego pacjenta wynosiła 1,4 (SD: 2,0). Przynajmniej jedno zaostrzenie astmy, które wymagało wizyty na SOR lub hospitalizacji odnotowano u 19 (11%) chorych: roczna częstość takich zaostrzeń wyniosła 0,08 (95% CI: 0,05; 0,12), natomiast średnia liczba zaostrzeń przypadająca na jednego pacjenta wyniosła 0,2 (SD: 0,5). Z kolei, zaostrzenia wymagające hospitalizacji zaobserwowano u 12 (7%)

z tej podgrupy: roczna częstość takich zaostrzeń wyniosła 0,05 (95% CI: 0,03; 0,08), natomiast średnia liczba zaostrzeń przypadająca na jednego pacjenta wyniosła 0,1 (SD: 0,5).

Zmiana FEV_1 (mierzonej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela). Wśród pacjentów z wyjściową **eozynofilią < 300 komórek/µl**, średnia wyjściowa wartość FEV_1 wynosiła 1,758 (SD: 0,612) litra. Na końcu fazy głównej badań pierwotnych (tzn. po 48 tygodniach w przypadku badania *SIROCCO* oraz po 56 tygodniach *CALIMA*) wartość ta uległa poprawie o średnio 0,174 (SD: 0,421) litra, natomiast w całym okresie obserwacji analizy zintegrowanej (po 56 tygodniach fazy wydłużonej) zmiana ta wyniosła 0,134 (SD: 0,446). W obu przypadkach, zmiany nie były istotne klinicznie (≥ 200 ml).

Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ (ang. *Asthma Control Questionnaire*). Wśród chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, średni wyjściowy wynik ACQ-6 wyniósł 2,76 punktów (SD: 0,92). Na końcu okresu leczenia w ramach pierwotnych prób klinicznych uległ on zmniejszeniu (poprawie) o średnio -1,09 (SD: 0,99) punktu, natomiast zmiana od wartości wyjściowej na końcu fazy wydłużonej wyniosła -1,16 (SD: 1,03) punktu. W obu przypadkach obserwowane zmiany były istotne klinicznie (zmiana ≥ 0,5 punktu).

Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*). U pacjentów z **eozynofilią < 300 komórek/µl** średni wyjściowy wynik AQLQ wyniósł 3,96 (SD: 1,01) punktów i jakość życia na końcu faz podstawowych analizowanych badań uległa poprawie: zmiana wyniosła 1,58 (SD: 1,23) punktów. Trend ten utrzymywał się również w dalszym okresie leczenia i na końcu obserwacji średnia zmiana wyniku AQLQ wśród chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl wyniosła 1,28 (SD: 1,07) punktów. Obserwowane zmiany były istotne klinicznie (zmiany o ≥ 0,5 punktu).

Ocena zużycia doustnych kortykosteroidów. Analiza dotyczyła populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl. W 1,5 rocznym okresie leczenia benralizumabem, roczna skumulowana dawka OCS wyniosła średnio 2,52 grama w całej ocenianej populacji (n = 64): 1,40 wśród chorych z wyjściową dawką OCS ≤ 12,5 mg/dzień (n = 38), oraz 4,15 wśród chorych z wyjściową dawkę OCS > 12, 5 mg/dzień (n = 26). Ogółem, mediana skumulowanej dawki OCS, jeśli oceniani pacjenci pozostaliby na dawkowaniu stosowanym wyjściowo, po 1,5 roku wyniosłaby 5,74 gramy – natomiast po zastosowaniu benralizumabu, mediana ta wyniosła 2,98 grama. Oznaczało to zmniejszenie mediany skumulowanej dawki OCS w okresie 1,5 roku o 2,76 gramów po zastosowaniu benralizumabu.

Bezpieczeństwo

Chorzy z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl. W publikacji *Bourdin 2019* jakiekolwiek AEs odnotowano u 90,3% pacjentów, ze wskaźnikiem AEs 56,24/100 pacjentolat. Najczęściej raportowane AEs dotyczyły schorzeń układu oddechowego, były to: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (u 38,7% pacjentów) oraz zapalenie oskrzeli (u 29,0% chorych). Jakiekolwiek AEs prowadzące do zakończenia leczenia raportowano u 6,5% pacjentów przyjmujących benralizumab. Odsetek jakichkolwiek SAEs w populacji FAS wynosił 25,8%. Nie raportowano żadnych zgonów w wyniku AEs w odniesieniu do analizy FAS. W publikacji *Bourdin 2019* nie podano informacji odnośnie reakcji w miejscu podania leku. Autorzy *Bourdin 2019* podali, że w trakcie badania *ZONDA* (w populacji APS) odnotowano jeden przypadek lekkiej (*mild*) reakcji ogólnoustrojowej związanej z nadwrażliwością, objawiającą się alergicznym zapaleniem skóry w miejscu podania leku, co doprowadziło do przerwania leczenia u tego pacjenta. W populacji FAS nie odnotowano żadnych przypadków reakcji ogólnoustrojowej związanej z nadwrażliwością.

Łączna populacja bezpieczeństwa. W publikacji *FitzGerald 2019* jakiekolwiek zdarzenie niepożądane raportowano u 85% chorych, wskaźnik AEs wynosił 41,48/100 pacjentolat. Najczęściej raportowano AEs dotyczące układu oddechowego: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, które odnotowano u 27% pacjentów, zakażenie górnych dróg oddechowych (odnotowane u 13% chorych) oraz zapalenie oskrzeli (raportowane u 13% pacjentów). Jakiekolwiek AEs prowadzące do zakończenia leczenia raportowano u 2% pacjentów przyjmujących benralizumab. Odsetek jakichkolwiek SAEs w populacji FAS wynosił 15%. Zgon w wyniku zdarzeń niepożądanych raportowano u 2 pacjentów otrzymujących benralizumab. Reakcje w miejscu podania produktu leczniczego benralizumab wystąpiły u 4% pacjentów przyjmujących leczenie. Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością na produkt leczniczy wystąpiły u 4% pacjentów przyjmujących leczenie, częstość AEs wynosiła 1,81 zdarzeń na 100 pacjentolat.

Benralizumab vs omalizumab – porównanie pośrednie

W ramach porównania pośredniego, zaplanowano porównanie benralizumabu z omalizumabem przez wspólny komparator, którym była standardowa terapia ciężkiej astmy, stosowana przez ocenianych pacjentów (w ramach badań, w celu utrzymania zaślepienia, tam, gdzie je stosowano, chorzy otrzymywali również placebo).

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

W porównaniu pośrednim przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej leczenia, w zakresie wybranych punktów końcowych, które oceniano zarówno po stronie benralizumabu, jak i po stronie omalizumabu: rocznej częstości zaostrzeń astmy (w tym zaostrzeń wymagających hospitalizacji), zmiany wartości parametru czynności płuc FEV_1, zmiany wyniku kwestionariusza ACQ-6, zmian wyniku kwestionariusza AQLQ (ocena jakości życia) oraz oceny zużycia doustnych glikokortykosteroidów: procentowego zmniejszenia dawki w stosunku do wyjściowej, oraz odsetka pacjentów którzy mogli zrezygnować z terapii doustnymi glikokortykosteroidami. W ramach porównania pośredniego bezpieczeństwa benralizumabu oraz omalizumabu uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, oraz zdarzenia niepożądane skutkujące zakończeniem leczenia, a także poszczególne zdarzenia niepożądane (wskazywane jako najczęstsze dla ocenianych leków): ból głowy, zapalenie (ból) gardła, oraz reakcje w miejscu iniekcji.

Porównanie pośrednie zaplanowano dla populacji chorych, którzy jednocześnie kwalifikowaliby się do terapii benralizumabem oraz omalizumabem, o nachodzących się fenotypach astmy eozynofilowej i alergicznej, ale taką podgrupę chorych wyróżniono jedynie po stronie benralizumabu, w publikacji *Chipps 2018*. Po stronie omalizumabu, dostępne dane w większości dotyczyły całej populacji kwalifikującej się do leczenia omalizumabem – odnaleziono co prawda publikację *Siergiejko 2011*, prezentującą dodatkowe wyniki do badania *EXALT* w populacji chorych otrzymujących wyjściowo OCS, jednak w porównaniu pośrednim udało się wykorzystać jedynie informacje odnośnie zmian zużycia OCS z tej publikacji. Dodatkowo, analiza w publikacji *Chipps 2018* została przedstawiona w całej ocenianej populacji oraz w podgrupie chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, która była bardziej zbliżona do poszukiwanej populacji docelowej – ale nie wyróżniono wyników dla chorych stosujących wyjściowo OCS. Z kolei, udostępnione przez Podmiot Odpowiedzialny dodatkowe analizy badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ANDHI* pozwoliły na analizę skuteczności benralizumabu bezpośrednio w poszukiwanej populacji docelowej, czyli dorosłych chorych, otrzymujących wysokie dawki ICS/LABA, z wyjściową eozynofilią wynoszącą ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymujących doustne glikokortykosteroidy. W związku z tym, zaplanowano kilka wariantów porównania pośredniego, wyróżnionych w zależności od danych wykorzystanych po stronie benralizumabu:

- analiza w której po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla szerszej populacji (kwalifikującej się do leczenia benralizumabem bez względu na kwalifikacje do terapii omalizumabem), w podgrupie chorych [redacted]

[redacted] – w ramach tego wariantu, korzystano z nieopublikowanych analiz dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny;

- analiza w której po stronie benralizumabu po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla populacji < 300 komórek/µl, która otrzymywała wyjściowo OCS (dane z publikacji *Bleecker 2018*, analiza badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*);
- analiza w której po stronie benralizumabu wykorzystano dane z publikacji *Chipps 2018*, dla chorych z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (niezależnie od stosowanych wyjściowo OCS);
- analiza w której po stronie benralizumabu wykorzystano dane z publikacji *Chipps 2018*, dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w tej publikacji (niezależnie od stosowanych wyjściowo OCS).

Po stronie omalizumabu wykorzystywano dane z włączonych dla tego leku badań: *Chanez 2010*, *ETOPA* (*Ayres 2004*, *Niven 2008*), *EXALT* (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*), *EXTRA* (*Hanania 2011*, *Hanania 2013*), *INNOVATE* (*Humbert 2005*, *Humbert 2008*) oraz *QUALITX* (*Rubin 2012*) i *Li 2020 (Li 2016, Li 2020)*. Gdy była taka możliwość, wykonywano metaanalizę danych, w pozostałych przypadkach wykorzystywano dane z pojedynczych prób.

Wszystkie odnalezione próby dotyczące omalizumabu były wieloośrodkowymi badaniami RCT, uwzględniającymi od 78 do 427 chorych w grupach omalizumabu oraz od 38 do 423 w grupach placebo. Okres obserwacji w tych badaniach wynosił od 20 do 52 tygodni i wszystkie były sponsorowane przez firmę Novartis (dodatkowo, badanie *EXTRA* sponsorowała firma *Genentech*).

Ogólnie, w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim oceniane populacje były zbliżone. Średnia wieku chorych wynosiła około 40-50 lat. Odsetek mężczyzn wynosił w poszczególnych podgrupach ok. 20-40% (poza podgrupą PBO + SoC badania *ANDHI*, gdzie 64,3% chorych było płci męskiej). Zdecydowana większość chorych była rasy białej, w tym 50,0-88,5% grup w badaniach oceniających benralizumabu i 57,9%-78,1% grup w próbach oceniających omalizumab (brak danych dla badań *EXALT* i *ETOPA*). Włączeni chorzy charakteryzowali się podobnym procentem należnej wartości FEV_1, wynoszącym ok. 60% (zakres: 55,1%-68,4%). W analizie *Chipps 2018* mediana liczby eozynofili we krwi wynosiła 350/µl (brak danych dla opisywanych podgrup badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ANDHI*), dla prób omalizumabu dostępna była jedynie średnia liczba eozynofili we krwi w badaniu *EXTRA*, wynosząca 358/µl (SD: 332) w grupie OMA i 344/µl (SD:289) w grupie PBO + SoC. Średni poziom IgE mierzonych w surowicy wynosił w badaniach oceniających omalizumab około 200 do 250 kIU/l (z wyjątkiem badania *ETOPA*, w którym

nie podano danych dotyczących stężenia IgE w podgrupie chorych z ciężką astmą), a wartość mediany od 138,0 do 235 kIU/l (dane dla badań *Chanez 2010*, *EXALT* [populacja ogólna], *INNOVATE* i *QUALITX*), a w próbach dotyczących skuteczności benralizumabu dostępna była jedynie mediana poziomu IgE w analizie *Chipps 2018*: 182,5 (zakres: 31,1-645,5) kIU/l.

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia astmy. Na podstawie przeprowadzonych porównań odnotowano istotnie niższą częstość zaostrzeń po zastosowaniu benralizumabu w porównaniu z omalizumabem, gdy po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla podgrupy chorych **z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymujących wyjściowo OCS**: stosunek AER w grupie benralizumabu do grupy omalizumabu wyniósł 0,59 (95% CI: 0,35; 0,99). W pozostałych wariantach analizy nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości zaostrzeń astmy: 0,72 (95% CI: 0,40; 1,29) w wariancie dla populacji benralizumabu **z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, otrzymujących wyjściowo OCS,** 1,21 (95% CI: 0,77; 1,90) w wariancie dla populacji benralizumabu **z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (bez względu na stosowanie OCS), kwalifikującej się do terapii omalizumabem** oraz 1,03 (95% CI: 0,72; 1,47) dla wariantu w populacji benralizumabu **ogólnie kwalifikującej się do terapii omalizumabem.**

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Bezpieczeństwo

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla najszerszej dostępnej populacji, czyli wszystkich pacjentów biorących udział w badaniach *SIROCCO* oraz *CALIMA*. W przeprowadzonych porównaniach nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy benralizumabem a omalizumabem w poszczególnych kategoriach zdarzeń niepożądanych – AEs ogółem: RR = 0,92 (95% CI: 0,82; 1,03), ciężkie AEs: RR = 0,96 (95% CI: 0,66; 1,41), AEs związane z leczeniem: RR = 1,20 (95% CI: 0,62; 2,33), AEs prowadzące do zgonu: RR = 9,60 (95% CI: 9,68; 135,10), zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: RR = 1,58 (95% CI: 0,57; 4,36). Nie odnotowano również różnic w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych często zgłaszanych przy stosowaniu obu leków – bólu głowy: RR = 1,22 (95% CI: 0,70; 2,13), zapalenia (bólu) gardła: RR = 0,25 (95% CI: 0,03; 2,00) oraz reakcji w miejscu iniekcji: RR = 0,95 (95% CI: 0,08; 11,34).

Podsumowanie wyników analizy klinicznej

Metaanaliza wyników badań *SIROCCO/CALIMA/ANDHI* obejmująca podgrupę dorosłych pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą, [redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

wskazuje, że benralizumab w porównaniu do standardowego leczenia:

[redacted]

Wyniki te są spójne z wynikami badania *ZONDA*, w którym oceniano leczenie benralizumabem w populacji chorych na ciężką astmę z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl stosujących przewlekle OCS, u których zaobserwowano:

- Medianę % redukcji dawki doustnych glikokortykosteroidów: 75% (zakres: -50%; 100%) vs 25% (zakres: -150%; 100%) w grupie placebo (p < 0,001 dla różnicy między grupami).
- Odstawienie sterydów u 52 % pacjentów (u których stosowano dawkę < 12,5 mg prednizonu) vs 19% w grupie placebo, OR: 4,19 (95% CI: 1,58 to 11,12), p= 0,002).
- Redukcję zaostrzeń o 70% w porównaniu z placebo: RR = 0,30 (95% CI: 0,17; 0,53), p<0,001.
- Redukcję zaostrzeń z hospitalizacją o 93% vs placebo: RR = 0,07 (95%CI: 0,01; 0,63), p=0,018.
- Wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia astmy: HR = 0,32 (95% CI: 0,17; 0,57), p<0,001.

Powyższe obserwacje zostały również potwierdzone w badaniach prowadzonych w populacji, która była zbliżona do łącznej populacji programu lekowego po poszerzeniu (próba eksperymentalna RCT *ANDHI* oraz badanie prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej *Padilla-Galo 2020*):

- W badaniu *ANDHI* odnotowano, dla porównania benralizumabu ze standardowym leczeniem:

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

- 49% redukcję rocznej częstości zaostrzeń w grupie otrzymującej benralizumab, w porównaniu do standardowego leczenia: częstość względna wyniosła 0,51 (95% CI: 0,39; 0,65), p < 0,0001
- Istotne wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia astmy: HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,67), p < 0,0001;
- Istotną statystycznie i klinicznie poprawę jakości życia według kwestionariusza SGRQ już od 4 tygodnia, z różnicą wynoszącą po 24 tygodniach leczenia -8,11 (95% CI: -11.41; -4,82) punktów, p < 0,0001, przy czym szansa uzyskania klinicznie istotnej poprawy była niemal dwukrotnie, istotnie większa wśród chorych otrzymujących benralizumab: OR = 1,91 (95% CI: 1,30; 2,81); p = 0,0010;
- Istotną statystycznie poprawę kontroli astmy według kwestionariusza ACQ-6 już od 2 tygodnia, z różnicą wynoszącą po 24 tygodniach leczenia -0,46 (95% CI: -0,65; -0,27) punktów, p < 0,0001, przy czym szansa uzyskania klinicznie istotnej poprawy była istotnie większa wśród chorych otrzymujących benralizumab: OR = 1,53 (95% CI: 1,07; 2,20); p = 0,0193;
- Istotną poprawę czynności płuc, wyrażoną zwiększeniem wartości FEV_1 po 24 tygodniach leczenia: MD = 160 ml (95% CI: 90; 230), p < 0,0001

- W badaniu *Padilla-Galo 2020* po 6 miesiącach leczenia benralizumabem odnotowano:
  - Istotne zmniejszenie odsetka chorych wymagających przewlekłego stosowania OCS, z 40% do 19% (p = 0,008), do tego odnotowano istotne zmniejszenie średniej dawki prednizonu z 19,6 mg do 5 mg (p = 0,007), oraz budezonidu (lub równoważnika), z 956 µg do 714 µg (p = 0,001);
  - Istotną statystycznie i klinicznie poprawę kontroli objawów astmy w ocenie kwestionariusza ACT: średni wzrost o 7,1 pkt (p < 0,001);
  - Istotny wzrost odsetka osób uzyskujących kontrolę astmy z 4,8% do 81% (p < 0,001);
  - Istotną poprawę czynności płuc: FEV_1 wyrażona w procentach uległa zwiększeniu z 64,3% do 76,0% (p < 0,001).

14 Dyskusja

Ciężka niekontrolowana astma eozynofilowa spowodowana jest przewlekłym stanem zapalnym dróg oddechowych, wywołanym nadmierną liczbą lub aktywnością eozynofilii. Astma oskrzelowa jest chorobą przewlekłą, towarzysząc często pacjentom przez całe życie i wpływając negatywnie na codzienne funkcjonowanie. Ciężka astma, zgodnie z definicją GINA, stanowi postać astmy oskrzelowej wymagającej leczenia w stopniu 4 lub 5 (wg GINA) – konieczność stosowania co najmniej wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (ICS, z ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z długodziałającymi β-agonistami (LABA, z ang. *long-acting β agonist*) lub innymi lekami kontrolującymi objawy (teofilina, leki antyleukotrienowe) lub także konieczności dodatkowego przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów (GKS) doustnie (OCS, z ang. *oral corticosteroids*) w celu kontroli objawów choroby (*PTA 2019, GINA 2020*). Chorzy z ciężką postacią astmy oskrzelowej są szczególnie obciążeni z uwagi na częste występowanie uciążliwych objawów, zaostrzeń oraz powikłania stosowanych leków (*GINA 2020*).

W Polsce pacjenci z rozpoznaniem ciężkiej astmy oskrzelowej, po spełnieniu kryteriów włączenia, mogą być leczeni w ramach refundowanego programu lekowego finansującego trzy technologie lekowe: omalizumab, mepolizumab i benralizumab, przy czym w leczeniu astmy eozynofilowej u dorosłych pacjentów refundowane są mepolizumab oraz benralizumab. Obecnie wymaga się, by kwalifikowani do programu pacjenci charakteryzowali się eozynofilią ≥ 350 komórek/µl. Wyniki badań sugerują jednak, że istotną korzyść z leczenia benralizumabem mogą osiągać również pacjenci z mniejszą eozynofilią (≥ 150 komórek/µl), co szczególnie dotyczy chorych, którzy wymagają przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów – dlatego obecne wytyczne GINA (*GINA 2020*) zalecają stosowanie benralizumabu niezależnie od poziomu eozynofili we krwi obwodowej i ogólnie zalecają wdrożenie u pacjentów z niekontrolowaną ciężką astmą leczenia biologicznego, natomiast przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów jest odradzane. W podobnym tonie wypowiada się Polskie Towarzystwo Alergologiczne, podkreślając, że intensyfikacja leczenia u pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej w pierwszej kolejności powinna uwzględniać leczenie biologiczne, a nie postępowanie systemowe przy udziale glikokortykosteroidów (*PTA 2019*). Długotrwałe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów wiąże się często z występowaniem szeregu zdarzeń niepożądanych czy rozwojem przewlekłych schorzeń, takich jak zaćma, cukrzyca, choroba wrzodowa żołądka, choroby sercowo-naczyniowe, udary czy osteoporoza (*Menzella 2019*, *Daugherty 2018*), dlatego w praktyce klinicznej dąży się do ograniczenia tego typu leczenia do niezbędnego minimum. Zaznaczyć przy tym należy, że w obecnie prowadzonym programie lekowym dla benralizumabu mogą uczestniczyć chorzy otrzymujący przewlekle OCS, ale kryterium eozynofilii ≥ 350

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

komórek/µl wyklucza możliwość leczenia całej grupy chorych z niższą eozynofilią, stosujących przewlekle OCS. W rzeczywistości, niższa eozynofilia obserwowana u pacjentów otrzymujących przewlekle glikokortykosteroidy może wynikać właśnie z efektu terapeutycznego tych leków (*Austin 2016*, *Prazma 2019*) – tacy chorzy mogliby odnieść największą korzyść z wprowadzenia terapii benralizumabem, skutkującą możliwością zmniejszenia dawek OCS lub nawet zaprzestania ich stosowania, a w konsekwencji poprawą profilu bezpieczeństwa. Tymczasem obecnie, w związku z wykluczeniem z programu chorych z eozynofilią < 350 komórek/µl stosujących przewlekle doustne glikokortykosteroidy, pacjenci tacy są pozbawieni możliwości skutecznego i bezpiecznego leczenia.

Istnieje więc subpopulacja pacjentów z niezaspokojoną potrzebą leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej, którzy obecnie nie mogą zostać uwzględnieni w programie lekowym, a u których terapia benralizumabem również przynosiłaby pożądane efekty w postaci zmniejszenia liczby zaostrzeń, poprawy kontroli objawów czy redukcji OCS. [redacted] Poszerzenie populacji programu pozwoli większej liczbie pacjentów zredukować dawki stosowanych przewlekle glikokortykosteroidów, a w niektórych przypadkach pozwoli na zakończenie takiego leczenia.

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania benralizumabu wśród pacjentów z rozpoznaniem astmy ciężkiej [redacted] w kontekście planowanego poszerzenia obecnego programu lekowego. Jako komparatory dla ocenianego leczenia wybrano standardową terapię stosowaną w celu kontroli astmy (i ewentualne placebo celem zaślepienia benralizumabu), a także omalizumab w populacji chorych, którzy spełniliby jednocześnie kryteria kwalifikacji do leczenia benralizumabem i omalizumabem (APD Fasenra 2021). Przeprowadzono wyszukiwanie badań klinicznych w trzech bazach informacji medycznych (Pubmed, Embase oraz Cochrane). W jego wyniku zidentyfikowano 3 badania oceniające benralizumab w populacji chorych z ciężką astmą eozynofilową, które uwzględniały chorych z eozynofilią w szerokim zakresie, co umożliwiło poszukiwanie w nich wyników dla populacji docelowej: *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA* oraz jedno badanie stanowiące fazę wydłużoną tych trzech prób – badanie *BORA*. Zidentyfikowano również badanie *ANDHI*, gdzie uwzględniono chorych z wyższą eozynofilią (> 300 komórek/µl), ale jednocześnie umożliwiając udział pacjentów z mniejszą eozynofilią (150-300 komórek/µl), przy spełnieniu dodatkowych kryteriów (np. przewlekłego stosowania OCS). Odnaleziono

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

również jedno badanie dotyczące benralizumabu, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – próbę *Padilla-Galo 2020.* Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących benralizumab z omalizumabem, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego wykorzystując badania z randomizacją oceniające omalizumab, jako wspólny komparator przyjmując standardową terapię stosowaną w celu utrzymania kontroli astmy.

Ponieważ chorzy z eozynofilią ≥ 350 komórek/µl obecnie (bez względu na stosowanie doustnych kortykosteroidów) są uwzględnieni w obecnym programie lekowym i objęci refundacją, w pierwszej kolejności poszukiwano wyników oceny efektywności klinicznej benralizumabu wśród chorych [redacted]. W dalszej kolejności przedstawiono również wyniki w innych podgrupach wyróżnionych ze względu na poziom eozynofilii, prezentowanych w odnalezionych badaniach:150-299 komórek/µl, ≥ 150 komórek/µl, a także w podziale na eozynofilię < 300 komórek/µl oraz ≥ 350 komórek/µl, w miarę możliwości wyróżniając podgrupę wyjściowo stosującą doustne glikokortykosteroidy. Uwzględniono również ocenę w łącznej populacji zbliżonej do nowego programu lekowego, obejmującą zarówno pacjentów już objętych refundacją, jak i grupę o którą program zostanie rozszerzony (na podstawie badań *ANDHI* i *Padilla-Galo 2020*).

Spośród odnalezionych badań z randomizacją, próba *ZONDA* uwzględniała dorosłych chorych stosujących przewlekle doustne glikokortykosteroidy, z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl, ale nie opublikowano dla tego badania analiz w podgrupie chorych z eozynofilią w zakresie ≥ 150 komórek/µl do 350 komórek/µl. Z kolei badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* oceniały ogólnie nieco szerszą populację chorych – pacjentów w wieku 12-75 lat z ciężką astmą eozynofilową, bez względu na stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, ale ich wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy z eozynofilią w zakresie 150-299 komórek/µl, ≥ 150 komórek/µl oraz w podziale na eozynofilię < 300 komórek/µl oraz ≥ 300 komórek/µl z wyróżnieniem podgrup stosujących wyjściowo doustne glikokortykosteroidy. W próbie *ANDHI*, jak wspomniano powyżej, uwzględniono chorych z eozynofilią > 300 komórek/µl, lub z eozynofilią ≥ 150 do ≤ 300 komórek/µl i jednoczesnym spełnieniem przynajmniej jednego z dodatkowych kryteriów, w tym stosowania doustnych glikokortykosteroidów. Jako że większość pacjentów tego badania (około 67%) spełniłaby kryteria nowego programu lekowego po poszerzeniu [redacted], uznano że wyniki w ogólnej populacji tego badania dobrze oddają efektywność benralizumabu w łącznej populacji, która byłaby nim leczona po poszerzeniu programu. Podobnie, badanie *Padilla-Galo 2020* dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej również prezentowało wyniki oceny benralizumabu w populacji zbliżonej do łącznej populacji

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

programu po poszerzeniu – uwzględniono w nim chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, lub ≥ 150 przy jednoczesnym stosowaniu przewlekle doustnych glikokortykosteroidów.

Ogółem, wyniki badania *ZONDA* wskazywały na istotnie wyższą skuteczność kliniczną benralizumabu w porównaniu do placebo w leczeniu dorosłych chorych z eozynofilią > 150 komórek/µl, stosujących przewlekle doustne glikokortykosteroidy. W badaniu tym obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń po zastosowaniu benralizumabu, a także istotną poprawę wyniku oceny kwestionariusza ACQ-6 oraz kwestionariusza AQLQ, oceniającego jakość życia pacjentów z astmą. Odnotowano również większy odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów, przy czym ponad połowa chorych otrzymujących benralizumab (52,4%) mogła całkowicie z nich zrezygnować, w porównaniu do około 19% chorych z grupy placebo, różnice były znamienne statystycznie. W badaniu *ZONDA* wykazano więc korzystny wpływ benralizumabu na konieczność stosowania doustnych glikokortykosteroidów – pacjenci leczeni benralizumabem mogli zmniejszyć lub całkowicie zrezygnować z tego dodatkowego leczenia.

Analiza w podgrupie chorych z eozynofilią w zakresie 150-299 komórek/µl dotyczyła pacjentów z badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, bez względu na stosowanie OCS, i wyniki w tej podgrupie przedstawiono jedynie dla oceny częstości zaostrzeń oraz zmian FEV_1 – w obu przypadkach nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy grupą benralizumabu a grupą placebo. Gdy jednak ocenie poddano podgrupę chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl, stosujących wyjściowo OCS, to obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń w grupie otrzymującej benralizumab. Wydaje się więc, że konieczność stosowania OCS jest czynnikiem, który w dużym stopniu może warunkować wyższą odpowiedź na benralizumab w populacji chorych z eozynofilią < 150 komórek/µl.

Odnalezione badania wskazywały na korzystny efekt benralizumabu w populacji, która była zbliżona do łącznej populacji programu lekowego po poszerzeniu – i to zarówno w ramach kontrolowanego badania klinicznego *ANDHI*, jak i obserwacyjnego badania prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, *Padilla-Galo 2020*. W populacji badania *ANDHI*, benralizumab w porównaniu do standardowego leczenia zmniejszał częstość zaostrzeń astmy o 49%, istotnie poprawiał parametry spirometryczne, a także statystycznie i klinicznie poprawiał kontrolę objawów choroby ocenianą przy użyciu szeregu narzędzi, w tym skali ACQ-6. Dodatkowo, leczenie benralizumabem istotnie (statystycznie oraz klinicznie) poprawiało jakość życia pacjentów, co wyrażało się zmniejszeniem wyniku kwestionariusza SGRQ. Do tego leczenie było bezpieczne – większość zdarzeń niepożądanych obserwowano z tą samą częstością, co w przypadku standardowego leczenia, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nawet

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

istotnie rzadziej po zastosowaniu benralizumabu. W badaniu *Padilla-Galo 2020,* po półrocznej terapii benralizumabem obserwowano istotną (również klinicznie) poprawę kontroli astmy według kwestionariusza ACT, a także istotne zmniejszenie odsetka osób, które musiały przewlekle stosować doustne kortykosterydy (zmniejszenie z 40% do 19%), a w przypadku osób które dalej stosowały OCS – istotne zmniejszenie wielkości dawki tych leków. Obserwowane zdarzenia niepożądane były łagodne i żadne nie doprowadziło do zakończenia leczenia benralizumabem.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazywała dobrą tolerancję benralizumabu i w większości przypadków nie obserwowano istotnych różnic w ryzyku pojawienia się poszczególnych zdarzeń niepożądanych względem grupy otrzymującej placebo – jeśli już, to różnice wskazywały najczęściej na zmniejszenie ryzyka zdarzeń ze strony układu oddechowego po zastosowaniu benralizumabu.

W związku z brakującymi danymi dotyczącymi skuteczności benralizumabu w populacji docelowej, Zleceniodawca niniejszego raportu (firma AstraZeneca, która była jednocześnie jednym ze sponsorów pierwotnych badań klinicznych *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA* oraz badania *ANDHI*) dostarczył wyniki dodatkowych (nieopublikowanych) analiz, przeprowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną – [redacted] Analizy te pozwoliły na wiarygodną ocenę skuteczności benralizumabu w ramach populacji docelowej. W ramach tych analiz, w populacji chorych [redacted] odnotowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń astmy po zastosowaniu benralizumabu w porównaniu ze standardowym leczeniem o 64%, podobny trend obserwowano w przypadku zaostrzeń astmy związanych z wizytą na SOR lub wymagających hospitalizacji. W przypadku pozostałych punktów końcowych, takich jak czynność płuc (FEV1), zwiększenie kontroli astmy w punktacji TASS lub ACQ, poprawa jakości życia w skali AQLQ, wyniki skuteczności klinicznej w docelowej podgrupie były spójne i zbliżone do tych obserwowanych w populacji obecnie objętej programem, choć nie osiągnęły znamienności statystycznej ze względu na niewielką liczebność ocenianej podgrupy (łącznie około 6% populacji ITT włączonych badań SIROCCO/CALIMA/ZONDA/ANDHI).

Porównanie pośrednie z omalizumabem można było przeprowadzić jedynie w oparciu o badania po stronie omalizumabu, które oceniały ten lek w całej populacji kwalifikującej się do leczenia tym lekiem, a nie wśród chorych o nachodzących fenotypach astmy eozynofilowej i alergicznej. Dane po stronie benralizumabu dla takich chorych były dostępne w publikacji *Chipps 2018* (dodatkowa analiza w populacji

badań *CALIMA* oraz *SIROCCO*), ale nie dla docelowej populacji chorych, jedynie w podgrupie chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl oraz ogólnie w całej populacji uwzględnionej w tej publikacji). Odnaleziono co prawda publikację *Siergiejko 2011*, prezentującą dodatkowe wyniki do jednego z badań oceniających omalizumab (badania *EXALT*) w populacji chorych otrzymujących wyjściowo OCS, jednak w porównaniu pośrednim udało się wykorzystać jedynie informacje odnośnie zmian zużycia OCS z tej publikacji. Wnioskowanie na podstawie tego porównania było więc nieco ograniczone, dlatego w porównaniu pośrednim zestawiono również wyniki dla benralizumabu ocenionego w populacji chorych [redacted] a także wyniki po stronie benralizumabu pochodzące z analizy podgrupy < 300 komórek/µl otrzymujących wyjściowo OCS (dane z publikacji *Bleecker 2018*) – z kolei, ograniczeniem tych analiz był brak obecności podgrupy kwalifikującej się do leczenia benralizumabem oraz omalizumabem. Tak więc, obecnie nie ma możliwości wiarygodnego porównania benralizumabu oraz omalizumabu w populacji [redacted] i którzy kwalifikowaliby się jednocześnie do terapii omalizumabem (obecność atopii oraz miano IgE w zakresie 30-1500 IU/ml). Przeprowadzone porównanie pośrednie może mieć więc jedynie charakter orientacyjnej oceny i konieczne jest prowadzenie dalszych analiz i badań w celu określenia wzajemnej efektywności benralizumabu oraz omalizumabu w zakładanej populacji chorych. Dodatkowo, wiarygodność porównania pośredniego ogranicza również mała liczebność podgrup spełniających kryteria populacji uwzględnianej w niniejszym raporcie (ogółem, liczba chorzy z odpowiednią wyjściową eozynofilią, otrzymujących OCS nie przekroczyła 50 w żadnej z grup ocenianych badań).

Zestawiając po stronie benralizumabu podgrupę chorych < 300 komórek/µl z publikacji *Chipps 2018* z wynikami badań dla omalizumabu, nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej benralizumabu oraz omalizumab w zakresie wpływu na roczną liczbę zaostrzeń choroby czy czynność płuc (zmiana wartości parametru FEV_1), podobnie nie odnotowano istotnych różnic w ocenie objawów astmy według kwestionariusza ACQ. Wynik oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ był jednak istotny i wskazywał na pogorszenie jakości życia po zastosowaniu benralizumabu, w porównaniu do omalizumabu. Z kolei w analizie, gdzie po stronie benralizumabu wykorzystano dane dla populacji chorych [redacted], obserwowano istotne zmniejszenie częstości zaostrzeń w grupie benralizumabu w porównaniu do omalizumabu; nie stwierdzono z kolei różnic w zmianach wartości FEV_1 oraz w ocenie jakości życia i ocenie ACQ. Zestawienie oceny bezpieczeństwa wskazywało na podobny profil benralizumabu oraz omalizumabu – w

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

żadnym z ocenianych zdarzeń niepożądanych i kategorii zdarzeń nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Ogółem, wzajemna skuteczność obu leków w zakresie subiektywnych punktów końcowych była obarczona dużym ryzykiem błędu, z uwagi na fakt że po stronie omalizumab jedyne dostępne dane pochodziły z jednego badania, prowadzonego bez zaślepienia. Nie jest pewne jak wzajemna skuteczność obu leków kształtuje się w populacji osób kwalifikujących się jednocześnie do terapii benralizumabem oraz omalizumabem – zakładając jednak, że omalizumab działa podobnie efektywnie w całym zakresie swojego wskazania należy spodziewać się, że w populacji osób kwalifikujących się do leczenia zarówno benralizumabem oraz omalizumabem oba leki będą równie skuteczne, a wybór konkretnej terapii będzie zależał od decyzji lekarza prowadzącego leczenia w oparciu o inne niż skuteczność kryteria.

15 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia analizy

- W raporcie założono ocenę benralizumabu w populacji chorych [redacted] – w żadnym z odnalezionych badań w publikacjach pełnotekstowych nie przedstawiono wyników dokładnie w takiej populacji, niemniej wnioskowanie było możliwe jedynie na podstawie zbliżonych podgrup, ocenianych w analizowanych badaniach:
  [redacted]
  - chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl – a więc populacji w zbliżonej do łącznej populacji nowego programu lekowego ze względu na eozynofilię po jego rozszerzeniu (ale bez uwzględniania konieczności stosowania OCS, z wyjątkiem wyników badania *ZONDA*, gdzie wszyscy chorzy otrzymywali wyjściowo OCS);
  - chorych z eozynofilią < 300 komórek/µl – wśród tych pacjentów dostępne były również dane dla podgrupy stosującej wyjściowo OCS.

  Należy dodatkowo zaznaczyć, że Podmiot Odpowiedzialny (AstraZeneca, będąca jednym ze sponsorów pierwotnych badań klinicznych dla benralizumabu) dostarczył dodatkowe analizy skuteczności klinicznej, przeprowadzone w zgodnej z wnioskowaną podgrupie z badań *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA* oraz *ANDHI*;
- Wspomniane podgrupy poszczególnych badań, które spełniały wszystkie kryteria populacji docelowej były stosunkowo mało liczne: *SIROCCO/CALIMA:* n = 26 vs n = 30, *ZONDA:* n = 24 vs 17, *ANDHI:* n = 36 vs n = 14 (odpowiednio BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC), co może wpływać na wiarygodność przeprowadzonych obliczeń oraz ograniczać możliwość wykrycia istotnego statystycznie efektu;
- Odnaleziono dwa badania (eksperymentalna próba *ANDHI* i opisujące rzeczywistą praktykę kliniczna badanie *Padilla-Galo 2020*), których populacje uznano za zbliżone dla łącznej populacji nowego programu lekowego po poszerzeniu, która będzie otrzymywać benralizumab [redacted]. [redacted] *ANDHI* [redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted] *Padilla-Galo 2020* [redacted] Pomimo tych ograniczeń, populacje obu badań w znacznym stopniu odpowiadają łącznej populacji chorych w poszerzonym programie lekowym, dlatego zostały uznane za reprezentatywne dla tej populacji.

- Przeprowadzenie metaanalizy odnalezionych badań pierwotnych było ograniczone z uwagi na różnice metodyki i populacji w badaniu *ZONDA* w porównaniu z badaniami *SIROCCO* i *CALIMA*: badanie *ZONDA* miało zdecydowanie krótszy okres obserwacji (28 tygodni vs 48 i 56 tygodni), uwzględniono w nim jedynie dorosłych chorych otrzymujących wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów (w badaniach *SIROCCO* oraz *CALIMA* uwzględniono chorych w wieku 12-75 lat i mogli otrzymywać także umiarkowane dawki ICS), oraz wymagano by pacjenci mieli wyjściową eozynofilię ≥ 150 komórek/µl (w próbach *SIROCCO* oraz *CALIMA* nie definiowano dolnego progu eozynofilii) oraz stosowali przewlekle doustne glikokortykosteroidy (w badaniach *SIROCCO* oraz *CALIMA* stosowanie OCS było dozwolone, ale nie było wymagane); z uwagi na te różnice w ramach oceny skuteczności klinicznej nie włączono próby *ZONDA* do metaanaliz, uwzględniono je jednak w ocenie bezpieczeństwa;
- W badaniach *SIROCCO* i *CALIMA* analiza ukierunkowana była na ocenę skuteczności benralizumabu w redukcji zaostrzeń astmy, natomiast w próbie *ZONDA* głównym punktem końcowym była redukcja dawek OCS w wyniku leczenia benralizumabem – badania te zostały więc zaprojektowane w innym celu, co mogło przekładać się na możliwość porównania poszczególnych raportowanych punktów końcowych;
- Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównywano by ze sobą benralizumab oraz omalizumab w populacji ogólnej lub o nachodzących fenotypach astmy eozynofilowej i alergicznej – konieczne więc było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator; dodatkowo porównanie to było ograniczone z uwagi na brak dostępności wyników w podgrupie chorych o nachodzących fenotypach po stronie omalizumabu, w związku z tym,

konieczne było wykorzystanie wyników analizy w szerszych populacjach, co niesie ze sobą ograniczenie wnioskowania;

- W ramach porównania pośredniego uwzględniono jako jeden z punktów końcowych ocenę zmian wyniku kwestionariusza ACQ-6, który był oceniany po stronie benralizumabu, ale w badaniach po stronie omalizumabu uwzględniono podstawową wersję tego kwestionariusza (ACQ-6 jest wersją skróconą), obejmującą 7 pytań (w stosunku do ACQ-6, podstawowa wersja stosuje te same pytania, oraz dodatkowo wprowadza pytanie o wartość należnej $FEV_{1,}$ mierzoną przez lekarza) – porównaniu wyniku zmian obu kwestionariuszy może więc być pewnym ograniczeniem, choć należy zaznaczyć, że pomimo różnicy w 1 pytaniu kwestionariusze są ze sobą zgodne, a ich wyniki mocno skorelowane (*Wyrwich 2011*);
- Głównym celem leczenia astmy oskrzelowej jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń w przyszłości, w szczególności napadów astmy o ciężkim przebiegu, zagrażających życiu i prowadzących do niewydolności oddechowej oraz utrwalonej obturacji. Z uwagi na brak kontroli objawów oraz nawracające kliniczne zaostrzenia pacjenci w docelowej grupie wnioskowanego programu lekowego są obciążeni zwiększonym ryzykiem zgonu. Postępująca utrata funkcji płuc również może być przyczyną przedwczesnej śmierci i wpływać na przeżycie całkowite. Niemniej, ze względu na przewlekły charakter choroby, bezpośrednia ocena wpływu nowych terapii na przeżycie całkowite nie jest realistycznym celem badania klinicznego, z uwagi na wymaganą bardzo dużą liczebność próby, przy stosunkowo niewielkiej liczbie oczekiwanych zdarzeń, oraz wieloletni okres obserwacji. Możliwe jest jednak dokonanie oceny innych punktów końcowych – istotnych klinicznie lub „zastępczych" (surogatowych) o znanym, wykazanym związku z przeżywalnością w docelowej populacji pacjentów, takich jak: ocena zaostrzeń, ocena wpływu leczenia na czynność płuc, czas do wystąpienia zaostrzenia; ocena zmiany stopnia zużycia leków przeciwastmatycznych, zwłaszcza konieczności przewlekłego stosowania OCS (w wytycznych EMA punkt końcowy istotny klinicznie); ocena kontroli objawów astmy w skalach punktowych („akceptowalny parametr kliniczny" wg EMA) oraz kompleksowe narzędzia kwestionariuszowe, dostarczające informacji w zakresie objawów klinicznych i ograniczeń codziennego funkcjonowania z perspektywy pacjenta; ocena postępu choroby i kontroli astmy w codziennej praktyce na podstawie wyników badań spirometrycznych, obejmujących przede wszystkim pomiar FEV1, (przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz PEF (pomiar samodzielnie wykonywany przez pacjenta); ocena wpływu terapii na jakość

życia pacjentów (punkt końcowy istotny klinicznie); oraz ocena bezpieczeństwa stosowanej terapii (*EMA 2015*).

Ograniczenia badań

- W badaniu *ANDHI* wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk dla AER, FEV1, kwestionariusza SGRQ i kwestionariusza ACQ-6 porównujące grupę benralizumabu + SoC z grupą placebo + SoC przedstawiono w publikacji *Harrison 2020* na wykresach bez podanych wartości liczbowych – konieczne więc było sczytanie wartości z wykresów, co zmniejsza ich wiarygodność;
- W badaniu *SIROCCO* wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność kliniczną benralizumabu w porównaniu do placebo, jednak wśród chorych z eozynofilią we krwi < 300 kom/µl efekt leczenia był mniejszy niż w przypadku tych z liczbą eozynofili ≥ 300 kom/µl, co mogło być spowodowane mniejszą liczebnością tej podgrupy, która była ograniczona zgodnie z protokołem (założono włączenie około 378 pacjentów z liczbą eozynofili < 300 kom/µl oraz około 756 chorych z liczbą eozynofili ≥ 300 kom/µl do całego badania). Autorzy zaznaczyli, że ze względu na to ograniczenie, ocenę w populacji z niższą eozynofilią należy przeprowadzić w większej populacji;
- Okres leczenia i obserwacji w próbach *SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA* zaplanowano tak, że nie było możliwe przeprowadzenie długoterminowej oceny bezpieczeństwa stosowania benralizumabu; jednakże ocena bezpieczeństwa po roku stosowania leczenia została uwzględniona w fazie wydłużonej (badanie *BORA*), w której prowadzono ocenę pacjentów z próby *SIROCCO* i *CALIMA* przez okres 2 lat;
- Do badań *SIROCCO* i *CALIMA* włączano pacjentów dorosłych oraz dzieci w wieku od 12 do < 18 lat; autorzy przedstawili wyniki w populacji mieszanej, jednak odsetek młodzieży był niewielki; dodatkowo, wyniki dla populacji dorosłych zostały przedstawione w osobnej publikacji (próba *Goldman 2017*);
- Mimo iż badanie *CALIMA* było zaprojektowane podobnie do próby *SIROCCO,* redukcja częstości zaostrzeń astmy u pacjentów leczonych benralizumabem w porównaniu do placebo wydawała się być większa w badaniu *SIROCCO* niż w próbie *CALIMA,* co prawdopodobnie było spowodowane różnicami w charakterystykach wyjściowych – pacjenci z Europy Wschodniej i Ameryki Południowej w próbie *CALIMA* raportowali mniej zaostrzeń astmy rocznie w ocenie wyjściowej

w porównaniu do chorych z innych regionów; badacze raportowali dodatkowo, że u tych pacjentów w trakcie leczenia występowało mniej zaostrzeń choroby, niezależnie od stosowanej interwencji, w wyniku czego również w grupie placebo wyniki były lepsze w porównaniu do danych z badania *SIROCCO;*

- Badanie *ZONDA* w porównaniu do pozostałych badań RCT charakteryzowało się najkrótszym okresem leczenia i obserwacji pacjentów (28 tygodni terapii i 36 tygodni obserwacji w porównaniu do 48 tygodni terapii i 56 tygodni obserwacji w próbie *SIROCCO* oraz 56 tygodni leczenia i 60 tygodni obserwacji w badaniu *SIROCCO*), jednakże przedstawiono statystycznie istotne wyniki analiz rocznych zaostrzeń astmy oraz bezpieczeństwa;
- W badaniu *BORA*, będącym fazą wydłużoną prób *SIROCCO* i *CALIMA*, dane związane ze skutecznością i bezpieczeństwem oceniano w grupie pacjentów, którzy kontynuowali terapię benralizumabem w porównaniu do grupy chorych, którzy w badaniu pierwotnym otrzymywali placebo, natomiast w *BORA* przyjmowali badaną interwencję – w próbie nie ujęto grupy placebo, co uniemożliwiło wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku w zestawieniu z kontrolą placebo; dodatkowo badanie *BORA* było prowadzone bez zaślepienia, co zwiększało ryzyko uznania przez badaczy poszczególnych ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych jako powiązanych z leczeniem; w związku z brakiem zaślepienia pacjenci i badacze mogli zorientować się po skuteczności obecnie stosowanego leczenia, w jakiej grupie znajdował się dany pacjent w badaniu pierwotnym, co mogło wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji w fazie rozszerzonej (*rollover bias*);
- Autorzy próby *BORA* nie przedstawili wyników oceny bezpieczeństwa długotrwałego leczenia benralizumabem, ale wyniki związane z bezpieczeństwem mają zostać opublikowane po zakończeniu badania *MELTEMI,* będącego fazą wydłużoną oceny bezpieczeństwa benralizumabu, do którego włączano pacjentów jeszcze w trakcie próby *BORA* (po ukończeniu 16-40 tygodni leczenia w *BORA* chorzy mogli bez przerywania terapii przejść do próby *MELTEMI*);
- W analizie przedstawionej w publikacji *Bleecker 2018* głównym ograniczeniem była mała liczba włączonych pacjentów z liczbą eozynofili we krwi < 300 kom/µl, w związku z czym nie była możliwa pełna analiza statystyczna wszystkich punktów końcowych; dodatkowo, niektóre parametry uwzględniane jako charakterystyki wyjściowe (jak na przykład polipy nosa) były zgłaszane samodzielnie przez pacjentów, a nie zostały one poddane ocenie klinicznej przed włączeniem do badania, przez co częstość występowania niektórych czynników mogła zostać niedoszacowana;

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

- W publikacji *O'Quinn 2019* badacze przeprowadzili analizę *post-hoc* w celu porównania wyników analizy punktów końcowych ocenianych przez pacjenta na podstawie danych z badań *SIROCCO* i *CALIMA*, jednak nie skupiono się na analizie zmian w ocenie PROs pomiędzy podgrupami w zależności od liczby eozynofili < 300 kom/µl, a ≥ 300 kom/µl; dodatkowo, autorzy zauważyli, że wyniki w grupie placebo mogły być lepsze ze względu na sam fakt uczestniczenia chorych w próbie klinicznej – uczestnictwo w badaniu oraz przebywanie pod stałą obserwacją specjalistów mogło korzystnie wpłynąć na stan psychiczny pacjenta do tego stopnia, że odczuwał on poprawę stanu zdrowia;
- W publikacji *FitzGerald 2018* skupiono się na zestawieniu danych z prób *SIROCCO* i *CALIMA,* jednak przy ustalaniu punktów końcowych autorzy nie wyznaczyli mocy testu, przy której możliwe byłoby wykrycie statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, dlatego aby przeprowadzić ocenę poszczególnych punktów autorzy łączyli grupy pacjentów *post-hoc*; ponadto mimo że różnice w wynikach oceny kwestionariuszy ACQ-6 i AQLQ(S)+12 w grupie BEN Q8W w porównaniu do PBO + SoC wskazywały na istotną statystycznie korzyść stosowania benralizumabu, faktyczne różnice mogą nie być statystycznie znamienne ze względu na to, że w grupie placebo wyniki końcowe również wskazywały na poprawę w stosunku do oceny wyjściowej. Wpływ na wynik oceny tych punktów według badaczy mógł mieć też fakt, że kwestionariusze te nie uwzględniają wpływu dodatkowych terapii (takich jak kortykosteroidy wziewne czy LABA) na wynik końcowy oceny odpowiedzi na leczenie;
- Populacja chorych z nachodzącymi się fenotypami astmy alergicznej i eozynofilowej, przedstawiona w publikacji *Chipps 2018*, nie obejmowała pacjentów z wyższym mianem przeciwciał IgE: przedstawiono w niej wyniki dla podgrupy z atopią i IgE w zakresie od 30-700 IU/ml, podczas gdy w obecnym programie lekowym wskazuję się IgE w zakresie 30-1500 IU/ml jako kryterium umożliwiające terapię omalizumabem – wydaje się jednak, że w przypadku wyższych wartości IgE preferencyjnym będzie zastosowanie omalizumabu, podobnie jak w przypadku wyższej eozynofilii, preferowane będzie zastosowanie benralizumabu lub mepolizumabu, z uwagi na specyficzne mechanizmy działania tych leków. Niemniej jednak, w podgrupie z niższą eozynofilią wybór preferowanego leku może nie być tak jednoznaczny, w związku z czym podgrupa opisana w publikacji *Chipps 2018* może lepiej odzwierciedlać populację, gdzie benralizumab oraz omalizumab mogą być stosowane zamiennie, a zatem może lepiej odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

16 Wnioski końcowe

Eozynofilowy fenotyp astmy oskrzelowej wiąże się z cięższym przebiegiem, częstszymi zaostrzeniami wpływającymi na codzienną aktywność oraz rzutującymi na jakość życia pacjentów niezależnie od poziomu eozynofilii. Benralizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko eozynofilom, jest rekomendowane w aktualnych międzynarodowych wytycznych GINA 2020 do leczenia ciężkiej, niekontrolowanej astmy eozynofilowej, niezależnie od poziomu eozynofilii we krwi obwodowej. W wytycznych także podkreśla się, że u pacjentów z ciężką postacią astmy, u których występują zaostrzenia i brak kontroli objawów pomimo stosowania wysokich dawek leków wziewnych, zaleca się wdrożenie leczenia biologicznego, a z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa nie zaleca się przewlekłego stosowania systemowych glikokortykosteroidów, co wiąże się z ryzykiem rozwoju cukrzycy posterydowej, nadciśnienia tętniczego, wzrostu masy ciała, ścieńczenia skóry, łatwego siniaczenia się, infekcji (w tym grzybiczych), depresji, bezsenności, miopatii, zaćmy, jaskry czy osteoporozy i złamań kości.

Benralizumab jest refundowanym obecnie w polskich warunkach w ramach programu lekowego, ale jedynie u chorych z wyjściową eozynofilią ≥ 350 komórek/µl. Pacjenci z niższą eozynofilią, zwłaszcza ci wymagający przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów celem utrzymania kontroli objawów astmy mogliby odnieść dodatkowe korzyści z terapii benralizumabem – poza kontrolą zaostrzeń astmy, terapia ta pozwala zmniejszyć intensywność stosowania OCS, co bezpośrednio może przekładać się na zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych i w konsekwencji poprawiać jakość życia pacjentów. Obecnie jednak taka podgrupa nie jest objęta kryteriami włączenia do programu lekowego, istnieje więc u nich silna niezaspokojona potrzeba medyczna. [redacted]

Korzystny efekt kliniczny benralizumabu został potwierdzony w dużych, wiarygodnych badaniach klinicznych z randomizacją, prowadzonych w populacji chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową, w szerokim zakresie eozynofilii: *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA* oraz *ANDHI*. W badaniach tych obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń astmy, w tym zaostrzeń wymagających hospitalizacji, a także wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia astmy po zastosowaniu benralizumabu, w stosunku do standardowego leczenia. Co istotne, leczenie benralizumabem pozwalało również znacznie zredukować dawkę stosowanych doustnie glikokortykosteroidów, a u około połowy chorych pozwalało na całkowitą rezygnację z takiego leczenia. Wyniki w podgrupie chorych, o których planowane jest poszerzenie

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

programu lekowego były spójne z tymi obserwowanymi w szerszej populacji. Do tego, wyniki badań prowadzonych w łącznej populacji, zbliżonej do programu lekowego po poszerzeniu (eksperymentalne badanie RCT *ANDHI* oraz prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej *Padilla-Galo 2020*) wskazywały na istotną poprawę częstości zaostrzeń i parametrów spirometrycznych, przy istotnej (również klinicznie) poprawie kontroli objawów choroby oraz jakości życia.

Profil bezpieczeństwa benralizumabu był dobry, z najczęściej raportowanymi zdarzeniami zapalenia gardła, bólu głowy oraz gorączki i reakcji nadwrażliwości, i w większości nie odbiegał istotnie od profilu standardowego leczenia stosowanego w celu utrzymania kontroli astmy.

Poszerzenie obecnego programu lekowego o chorych z eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, którzy stosują przewlekle doustne glikokortykosteroidy może prowadzić do lepszej kontroli astmy, zmniejszenia intensywności obecnie stosowanej terapii OCS, a w konsekwencji zapewni poprawę bezpieczeństwa stosowanego leczenia, co przełoży się na poprawę jakości życia w tej grupie pacjentów.

17 Załączniki

17.1 Wyniki oceny benralizumabu podawanego co 4 tygodnie

17.1.1 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych – grupy BEN Q4W + SoC włączonych badań

Tabela 199 Charakterystyka populacji badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* w podziale na populację ogólną oraz populację przyjmującą wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz β_2-agonistów z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl i < 300/µl (*FitzGerald 2016*, *Bleecker 2016*, *Nair 2017*)

Kategoria	*CALIMA*			*SIROCCO*			*ZONDA*
	Ogółem (N = 425)	EOS ≥ 300/µl (N = 241)	EOS < 300/µl (N = 116)	Ogółem (N = 399)	EOS ≥ 300/µl (N = 275)	EOS < 300/µl (N = 124)	Ogółem (N = 72)
Wiek, średnia (SD) [lata]	50,0 (13,6)	50,1 (13,1)	51,9 (12,2)	50,1 (13,4)	49,2 (13,1)	52,0 (13,9)	50,2 (12,0)
12-17 lat, n (%)	11 (3%)	3 (1%)	1 (<1%)	11 (3%)	8 (3%)	3 (2%)	0*
18-75 lat, n (%)	414 (97%)	238 (99%)	115 (99%)	388 (97%)	267 (97%)	121 (98%)	72 (100%)*
Płeć męska, n (%)	155 (36%)	82 (34%)	45 (39%)	124 (31%)	102 (37%)	22 (18%)	32 (44%)*
Rasa, n (%)							
biała	360 (85%)	209 (87%)	99 (85%)	285 (71%)	191 (69%)	94 (76%)	69 (96%)
czarna lub Afroamerykanie	10 (2%)	5 (2%)	3 (3%)	15 (4%)	11 (4%)	4 (3%)	0
azjatycka	55 (13%)	27 (11%)	14 (12%)	54 (14%)	39 (14%)	15 (12%)	3 (4%)
inna^	0	0	0	45 (11%)	34 (12%)	11 (9%)	0
Grupa etniczna, n (%)							
hiszpańska lub latynoska	104 (24%)	56 (23%)	26 (22%)	73 (18%)	52 (19%)	21 (17%)	bd.
inna	321 (76%)	185 (77%)	90 (78%)	326 (82%)	223 (81%)	103 (83%)	bd.
BMI, średnia (SD)	28,7 (6,8)	29,1 (7,3)	28,8 (6,5)	29,2 (7,1)	28,9 (6,9)	29,9 (7,3)	29,79 (6,79)
liczba pacjentów bez oceny parametru	0	0	0	2	2	0	bd.
EOS w pomiarze lokalnym, mediana (zakres) [liczba/µl]	370 (20–2420)	500 (300–2420)	160 (20–293)	390 (0–3440)	500 (300–3440)	160 (0–297)	462 (160–1740)
liczba pacjentów bez oceny parametru	7	4	0	4	1	3	bd.

Kategoria	*CALIMA*			*SIROCCO*			*ZONDA*
	Ogółem (N = 425)	EOS ≥ 300/µl (N = 241)	EOS < 300/µl (N = 116)	Ogółem (N = 399)	EOS ≥ 300/µl (N = 275)	EOS < 300/µl (N = 124)	Ogółem (N = 72)
EOS w pomiarze centralnym, mediana (zakres) [liczba/µl]	350 (0–2800)	470 (0–2800)	150 (10–880)	360 (0–3170)	470 (40–3170)	160 (0–760)	bd.
liczba pacjentów bez oceny parametru	9	4	5	12	6	6	bd.
FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [l]	1,757 (0,602)	1,75 (0,570)	1,717 (0,626)	1,655 (0,553)	1,673 (0,577)	1,615 (0,493)	1,850 (0,741)
liczba pacjentów bez oceny parametru	5	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
FEV_1, średni % wartości należnej (SD)	58,90% (14,8)	59,10% (13,7)	57,40% (16,2)	57,4% (14,1)	56,5% (14,4)	59,4% (13,2)	57,4 (18,0)
liczba pacjentów bez oceny parametru	5	2	2	6	2	4	bd.
FEV_1/FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD)	61 (12)	61 (12)	59 (13)	62 (12)	62 (12)	63 (12)	59 (13)
liczba pacjentów bez oceny parametru	5	2	2	6	2	4	bd.
Odwracalność obturacji oskrzeli, mediana (zakres) [%]	20% (–24 do 809)	20% (–24 do 124)	21% (–9 do 809)	18% (–7 do 136)	18% (–7 do 136)	17% (–2 do 96)	18,2% (–3,0 do 126,0)
liczba pacjentów bez oceny parametru	15	6	6	24	13	11	bd.
Wynik w kwestionariuszu ACQ-6, średnia (SD)	2,69 (0,91)	2,70 (0,91)	2,82 (0,89)	2,77 (0,96)	2,77 (0,95)	2,78 (1,00)	2,59 (1,13)
Czas od diagnozy astmy, mediana (zakres) [lata]	15,8 (1,2–69,2)	15,6 (1,3–66,2)	15 (1,5–69,2)	15,3 (1,1–70,4)	14,9 (1,1–62,6)	17,4 (1,2–70,4)	13,3 (1,2–52,3)
Liczba zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	2,7 (1,9)	2,8 (1,7)	2,6 (1.6)	2,9 (1,8)	3,0 (2,0)	2,7 (1,2)	2,8 (2,0)
w tym zaostrzenia wymagające wizyty na SOR, średnia (SD)	0,3 (0,8)	0,3 (0,9)	0,2 (0,5)	0,3 (1,0)	0,4 (1,0)	0,2 (0,9)	0,4 (1,1)

Kategoria	*CALIMA*			*SIROCCO*			*ZONDA*
	Ogółem (N = 425)	EOS ≥ 300/µl (N = 241)	EOS < 300/µl (N = 116)	Ogółem (N = 399)	EOS ≥ 300/µl (N = 275)	EOS < 300/µl (N = 124)	Ogółem (N = 72)
liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające wizyty na SOR, n (%)	60 (14%)	35 (15%)	15 (13%)	64 (16%)	51 (19%)	13 (10%)	13 (18)
w tym zaostrzenia wymagające hospitalizacji, średnia (SD)	0,2 (0,5)	0,2 (0,5)	0,3 (0,6)	0,4 (0,7)	0,3 (0,7)	0,4 (0,9)	0,4 (1,0)
liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające hospitalizacji, n (%)	65 (15%)	42 (17%)	20 (17%)	98 (25%)	66 (24%)	32 (26%)	16 (22)
Łączny wynik oceny objawów astmy, średnia (SD)	2,73 (1,02)	2,69 (0,98)	2,81 (1,09)	2,72 (1,02)	2,67 (1,01)	2,84 (1,02)	2,47 (0,99)
liczba pacjentów bez oceny parametru	1	0	1	1	1	0	bd.
Diagnoza alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, n (%)	242 (57%)	136 (56%)	68 (59%)	207 (52%)	148 (54%)	59 (48%)	42 (58%)
Obecność polipów nosa, n (%)	59 (14%)	40 (17%)	12 (10%)	84 (21%)	66 (24%)	18 (15%)	22 (31%)
Atopia (na podstawie testu Phadiatop), n (%)	264 (62%)	151 (63%)	62 (53%)	231 (58%)	156 (57%)	75 (60%)	29 (40%)
Wcześniejsze leczenie omalizumabem, n (%)	12 (3%)	7 (3%)	4 (3%)	29 (7%)	16 (6%)	13 (10%)	14 (19%)
liczba pacjentów bez oceny parametru	1	0	1	1	1	0	bd.
Wynik w kwestionariuszu AQLQ, średnia (SD)	3,98 (0,96)	3,99 (0,98)	3,95 (0,93)	3,93 (0,98)	3,93 (1,00)	3,92 (0,95)	4,25 (1,09)
liczba pacjentów bez oceny parametru	13	7	4	17	12	5	bd.
Palący obecnie, n (%)	0	0	0	0[@]	0[@]	0[@]	0
Paczkolata, mediana (zakres)	5 (0–9)[&]	5 (0–9)[&]	5 (0–9)[&]	5,0 (0–9)	6,0 (0–9)	5,0 (1–9)	5,5 (2–9)

Kategoria	*CALIMA*			*SIROCCO*			*ZONDA*
	Ogółem (N = 425)	EOS ≥ 300/µl (N = 241)	EOS < 300/µl (N = 116)	Ogółem (N = 399)	EOS ≥ 300/µl (N = 275)	EOS < 300/µl (N = 124)	Ogółem (N = 72)
Stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym, n (%)	37 (8,7%)	27 (11,2%)	bd.	bd.	bd.	bd.	100%[$]
dawka dzienna, średnia (zakres) [mg]	11,965 (4,00-66,70)	12,396 (4,00-66,70)	bd.	bd.	bd.	bd.	mediana (zakres): 10,0 (7,5-40,0) prednizonu/prednizolonu

EOS – liczba eozynofili we krwi obwodowej, FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, FVC - natężona pojemność życiowa;
^ natywne ludy Hawajów lub inni rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku, Indianie Amerykańscy lub natywne ludy Alaski oraz inne;
@ palący obecnie lub palący w przeszłości w łącznym wymiarze co najmniej 10 paczkolat;
& dla palących obecnie i w przeszłości;
$ wynikało to z kryteriów włączenia do badania.

Tabela 200 Charakterystyka populacji badania *BORA* (*Busse 2018*)

Kategoria	BEN Q4W + SoC		
	Q4W/Q4W#	PBO + SoC/Q4W#	Sumarycznie
Wiek, średnia (SD) [lata]	51,7 (13,3)	49,9 (14,7)	51,1 (13,8)
Grupa wiekowa, n (%)			
12-17 lat	12 (2%)	9 (3%)	21 (3%)
18-75 lat	504 (97%)	254 (96%)	758 (97%)
> 75 lat	2 (<1%)	2 (1%)	4 (1%)
Płeć męska, n (%)	179 (35%)	101 (38%)	280 (36%)
Rasa, n (%)			
biała	398 (77%)	201 (76%)	599 (77%)
czarna lub Afroamerykanie	6 (1%)	10 (4%)	16 (2%)
azjatycka	94 (19%)	44 (17%)	138 (18%)
inna^	20 (4%)	10 (4%)	30 (4%)
Grupa etniczna, n (%)			
hiszpańska lub latynoska	103 (20%)	53 (20%)	156 (20%)
inna	415 (80%)	212 (80%)	627 (80%)
BMI, średnia (SD)	29,0 (7,0)	29,1 (6,7)	29,1 (6,9)
bd. (n)	0	0	0
EOS, mediana (zakres) [liczba/µl]	20 (0–1050	400 (0–2270)	149 (0–2270)
bd. (n)	2	1	3

Kategoria	BEN Q4W + SoC Q4W/Q4W#	PBO + SoC/Q4W#	Sumarycznie
EOS w pomiarze wyjściowym w poprzedzającym badaniu klinicznym			
< 300/µl, n (%)	171 (33%)	93 (35%)	264 (34%)
≥ 300/µl, n (%)	347 (67%)	172 (65%)	519 (66%)
FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD) [l]	1,95 (0,70)	1,89 (0,79)	1,93 (0,73)
FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, % wartość należnej (SD)	67,1% (17,9)	62,8% (19,7)	65,7% (18,6)
FEV_1/FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, średnia (SD)	63,5 (11,7)	62,0 (13,7)	63,0 (12,4)
Wynik w kwestionariuszu ACQ-6, średnia (SD)	1,5 (1,2)	1,6 (1,2)	1,5 (1,2)
bd., n	1	1	2
Czas od diagnozy astmy, mediana (zakres) [lata]	16,4 (2,2–70,3)	19,1 (2,1–73,3)	17,0 (2,1–73,3)
Liczba zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	0,9 (1,6)	1,4 (2,2)	1,1 (1,8)
liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie, n (%)	218 (42%)	139 (52%)	357 (46%)
w tym zaostrzenia wymagające wizyty na SOR, średnia (SD)	0,1 (0,4)	0,1 (0,5)	0,1 (0,4)
bd., n	0	1	1
liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające wizyty na SOR, n (%)	19 (4%)	16 (6%)	35 (4%)
bd., n	0	1	1
w tym zaostrzenia wymagające hospitalizacji, średnia (SD)	0,1 (0,3)	0,1 (0,4)	0,1 (0,3)
bd., n	0	1	1
liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające hospitalizacji, n (%)	33 (6%)	19 (7%)	52 (7%)
bd., n	0	1	1
Diagnoza alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, n (%)	294 (57%)	161 (61%)	455 (58%)
Obecność polipów nosa, n (%)	92 (18%)	49 (18%)	141 (18%)

Kategoria	BEN Q4W + SoC		
	Q4W/Q4W#	PBO + SoC/Q4W#	Sumarycznie
Wynik w kwestionariuszu AQLQ, średnia (SD)	5,39 (1,19)	5,28 (1,32)	5,36 (1,23)

EOS – liczba eozynofili we krwi obwodowej, FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, FVC - natężona pojemność życiowa;
podgrupy wydzielono na podstawie interwencji otrzymywanej odpowiednio w poprzedzającym badaniu klinicznym oraz w próbie *BORA*;
^ natywne ludy Hawajów lub inni rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku, Indianie Amerykańscy lub natywne ludy Alaski oraz inne.

Tabela 201 Dane dotyczące wyjściowej charakterystyki połączonej populacji pacjentów z badań *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy otrzymywali wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo-działających β2-agonistów oraz jakąkolwiek terapię badaną, niezależnie od przestrzegania pro-tokołu badania (*Bleecker 2018*).

Kategoria	BEN Q4W + SoC, N = 756
Wiek, średnia (SD) [lata]	50,4 (13,2)
Płeć męska, n (%)	251 (33%)
Etniczność, n (%)	
rasa biała	593 (78%)
rasa czarna lub Afroamerykanie	23 (3%)
azjatycka	95 (13%)
inna#	45 (6%)
BMI^, średnia (SD)	29,1 (7,0)
EOS^, mediana (zakres)	380 (0–3440)
FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela^, średnia (SD) [l]	1,70 (0,57)
FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela^, średni % wartości należnej (SD)	57,9 (14,3)
FEV_1/FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela^, średnia (SD)	61 (12)
Odwracalność obturacji oskrzeli^, mediana (za-kres) [%]	19 (-24–809)
FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela^, mediana % wartości należnej (SD)	76,3 (21,9–125,3)
Czas od diagnozy astmy, mediana (zakres) [lata]	15,3 (1,1–70,4)
Wiek w momencie diagnozy astmy, mediana (za-kres) [lata]	34,6 (0,0–71,1)
Liczba zaostrzeń astmy w ciągu ostatnich 12 mie-sięcy, mediana [zakres]	2,0 (1,0–22,0)
Łączny wynik oceny objawów astmy^, średnia (SD)	2,7 (1,0)
Wynik w kwestionariuszu ACQ-6, średnia (SD)	2,8 (0,9)
Wynik w kwestionariuszu AQLQ^, średnia (SD)	4,0 (1,0)

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Kategoria	BEN Q4W + SoC, N = 756
Obecność polipów nosa, n (%)	136 (18%)
Atopia, n (%)	444 (59%)
Stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym, n (%)	90 (12%)

EOS – liczba eozynofili we krwi obwodowej, FEV_1 - natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, FVC - natężona pojemność życiowa;
natywne ludy Hawajów lub inni rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku, Indianie Amerykańscy lub natywne ludy Alaski oraz inne;
^ dla tych parametrów dane nie były dostępne dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;

17.1.2 Ocena benralizumabu w ramach podstawowych badań RCT

17.1.2.1 Ocena zaostrzeń astmy

Tabela 202. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*.

Badanie	BEN Q4W + SoC		PBO + SoC		Częstość względna (95% CI), p	Bezwzględna różnica (95% CI)
	N	częstość (95% CI)	N	częstość (95% CI)		
150-299 komórek/µl						
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	136	0,78 (0,60; 1,02)	137	1,22 (0,96; 1,54)	**0,64 (0,45; 0,92), p = 0,0152**	**-0,43 (-0,79;-0,08)**
≥ 150 komórek/µl						
ZONDA (*Nair 2017*)^	72	0,83 (0,55; 0,65)	75	1,83 (1,33; 2,50)	**0,45 (0,27; 0,76), p = 0,003**	**-0,99 (-1,66;-0,33)**
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	647	0,69 (0,61; 0,79)	648	1,14 (1,02; 1,28)	**0,61 (0,51; 0,72), p < 0,0001**	**-0,45 (-0,60;-0,29)**
< 300 komórek/µl						
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	124	0,85 (0,65; 1,11)	140	1,21 (0,96; 1,52)	**0,70 (0,50-1,00), p = 0,0471**	**-0,36 (-0,71;-0,00)**
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	116	0,78 (0,59; 1,02)	122	1,21 (0,96; 1,52)	**0,64 (0,45; 0,92), p = 0,0150**	**-0,43 (-0,78;-0,08)**
≥ 300 komórek/µl						
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	275	0,73 (0,60; 0,89)	267	1,33 (1,12; 1,58)	**0,55 (0,42; 0,71), p < 0,0001**	**-0,60 (-0,87;-0,33)**
CALIMA^^ (*FitzGerald 2016*)	241	0,60 (0,48; 0,74)	248	0,93 (0,77; 1,12)	**0,64 (0,49; 0,85), p = 0,0018**	**-0,33 (-0,54;-0,12)**
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	511	0,68 (0,59, 0,78)	511	1,14 (1,00; 1,29)	**0,59 (0,49; 0,72), p < 0,0001**	**-0,46 (-0,64;-0,29)**

^ liczba i odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem w grupie benralizumabu oraz placebo wyniosła odpowiednio 19 (26%) oraz 39 (52%).
^^ liczba zaostrzeń wyniosła odpowiednio w grupie benralizumabu oraz placebo 163 i 270, a liczba i odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem odpowiednio 84 (35%) i 126 (51%);

Tabela 203. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii oraz wyjściowego stosowania OCS, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Bleecker 2018*).

Podgrupa	BEN Q4W + SoC		PBO + SoC		Częstość względna (95% CI), p	Bezwzględna różnica (95% CI)
	N	częstość (95% CI)	N	częstość (95% CI)		
< 300 komórek/µl						
Chorzy stosujący OCS	25	1,89 (1,23; 2,88)	44	2,38 (1,76; 3,23)	**0,79 (0,47; 1,33), p = 0,378**	-0,50 (-1,57; 0,58)

Podgrupa	BEN Q4W + SoC		PBO + SoC		Częstość względna (95% CI), p	Bezwzględna różnica (95% CI)
	N	częstość (95% CI)	N	częstość (95% CI)		
Chorzy nie stosujący OCS	215	0,82 (0,66; 1,01)	218	1,16 (0,95; 1,42)	**0,70 (0,52; 0,94), p = 0,018**	-0,35 (-0,64;-0,06)
≥ 300 komórek/µl						
Chorzy stosujący OCS	65	1,25 (0,88; 1,77)	65	2,07 (1,51; 2,84)	**0,60 (0,38; 0,97), p = 0,037**	**-0,82 (-1,61;-0,03)**
Chorzy nie stosujący OCS	451	0,66 (0,56; 0,78)	450	1,16 (1,01; 1,34)	**0,57 (0,46; 0,70), p < 0,001**	**-0,50 (-0,69;-0,31)**

17.1.2.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy związanych z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją

Tabela 204. Roczna częstość zaostrzeń astmy związanych z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją, badania *SIROCCO* oraz *ZONDA*.

Badanie	BEN Q4W + SoC		PBO + SoC		Częstość względna (95% CI), p	Bezwzględna różnica (95% CI)
	N	częstość (95% CI)	N	częstość (95% CI)		
≥ 150 komórek/µl						
***ZONDA* (*Nair 2017*)**	72	0,14 (0,05; 0,38)	75	0,32 (0,16; 0,65)	0,44 (0,13; 1,49), p = 0,187	-0,18 (-0,45; 0,09)

17.1.2.1.2 Odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem astmy po randomizacji

Tabela 205. Odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem astmy po randomizacji, badanie *ZONDA*.

BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI) (wyznaczone przez autorów badania)
≥ 150 komórek/µl				
19/72 (26,4%)	39/75 (52,0%)	**0,51 (0,33; 0,79) p = 0,0027**	**-0,26 (-0,41; -0,10) NNH = 4 (3; 10) p = 0,0010**	**0,32 (0,16; 0,65) p < 0,001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

17.1.2.1.3 Czas do pierwszego zaostrzenia astmy

Tabela 206. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy, badanie *ZONDA*.

Badanie	BEN Q4W + SoC	PBO + SoC	HR (95% CI), p
≥ 150 komórek/µl			
***ZONDA* (*Nair 2017*)**	72	75	**0,39 (0,22; 0,66), p < 0,001**

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

17.1.2.1.4 Czas do pierwszego zaostrzenia astmy związanego z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją

Tabela 207. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy związanego z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją, badanie *ZONDA*.

Badanie	BEN Q4W + SoC	PBO + SoC	HR (95% CI), p
≥ 150 komórek/µl			
ZONDA (*Nair 2017*)	72	75	**0,53 (0,14; 1,64), p = 0,291**

17.1.2.2 Ocena użycia doustnych kortykosteroidów

17.1.2.2.1 Zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów

Tabela 208. Mediana dawki doustnych kortykosteroidów, badanie *ZONDA*.

BEN Q4W + SoC				PBO + SoC				BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC, p
N	Mediana wyjściowej dawki OCS (zakres) [mg/dzień]	Mediana końcowej dawki OCS (zakres) [mg/dzień]	Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)	N	Mediana wyjściowej dawki OCS (zakres) [mg/dzień]	Mediana końcowej dawki OCS (zakres) [mg/dzień]	Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)	
150-299 komórek/µl								
10		7,50 (0,0-35,0)	37,5% (-16,7%-100,0%)	11	bd.	5,0 (0,0; 15,0)	50,0% (0,0%-100,0%)	bd.
≥ 150 komórek/µl								
72	10,0 (7,5-40,0)	5,0 (0,0-45,0)	75,0% (-100,0%-100,0%)	75	10,0 (7,5-40,0)	10,0 (0,0-40)	25,0% (-150,0%-100,0%)	**p < 0,001**

17.1.2.2.2 Liczba pacjentów z określonym zmniejszeniem dawki doustnych kortykosteroidów

Tabela 209. Określone zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów, badanie *ZONDA*.

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI) (wyznaczone przez autorów badania)
≥ 150 komórek/µl					
Liczba chorych z ≥ 100% redukcją (%)^	22/39 (56%)	8/42 (19,0%)	**2,96 (1,50; 5,86) p = 0,0018**	**0,37 (0,18; 0,57) NNH = 3 (2; 6) p = 0,0002**	**5,23 (1,92; 14,21), p < 0,001**

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI) (wyznaczone przez autorów badania)
Liczba chorych z ≥ 90% redukcją (%)	24/72 (33%)	9/75 (12,0%)	2,78 (1,39; 5,56) p = 0,0039;	0,21 (0,08; 0,34) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0015*	-
Liczba chorych z ≥ 75% redukcją (%)	38/72 (53%)	15/75 (20,0%)	2,64 (1,60; 4,36) p = 0,0002;	0,33 (0,18; 0,47) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001*	-
Liczba chorych z ≥ 50% redukcją (%)	48/72 (67%)	28/75 (37,3%)	1,79 (1,28; 2,50) p = 0,0007	0,29 (0,14; 0,45) NNH = 4 (3; 8) p = 0,0002	3,59 (1,79; 7,22), p < 0,001
Liczba chorych z ≥ 25% redukcją (%)	54/72 (75%)	38/75 (50,7%)	1,48 (1,14; 1,92) p = 0,0031	0,24 (0,09; 0,39) NNH = 5 (3; 11) p = 0,0016	2,89 (1,45; 5,79), p = 0,002
Liczba chorych z > 0% redukcją (%)	55/72 (76%)	40/75 (53,3%)	1,43 (1,12; 1,83) p = 0,0045	0,23 (0,08; 0,38) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0025	-
Liczba chorych z końcową dawką doustnych kortykosteroidów ≤ 5,0 mg/dzień	44/72 (61%)	25/75 (33,3%)	1,83 (1,27; 2,65) p = 0,0013	0,28 (0,12; 0,43) NNH = 4 (3; 9) p = 0,0004	3,16 (1,60; 6,23), p < 0,001
Liczba chorych ze wzrostem dawki lub brakiem zmiany (%)	17/72 (24%)	35/75 (46,7%)	0,51 (0,31; 0,82) p = 0,0055	-0,23 (-0,38; -0,08) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0025	-
Procentowa redukcja dawki doustnych kortykosteroidów od wartości wyjściowej ogółem	bd	bd	-	-	4,09 (2,22; 7,57), p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ w analizie uwzględniono pacjentów, których początkowa dawka doustnych kortykosteroidów wynosiła ≤ 12,5 mg pod koniec fazy *run-in*, gdyż oni kwalifikowali się do 100% redukcji, czyli przerwania doustnego leczenia kortykosteroidami.

17.1.2.3 Ocena parametrów czynności płuc

17.1.2.3.1 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela

Tabela 210. Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela.

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) [l] liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q4W + SoC	PBO + SoC	
150-299 komórek/µl			
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) [l] liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q4W + SoC	PBO + SoC	
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	0,256 136/121	0,151 134/120	**0,105** **(0,006; 0,204),** **p = 0,0367**
≥ 150 komórek/µl			
ZONDA (*Nair 2017*)	0,232 69/68	0,126 73/73	**0,105** **(-0,040; 0,251),** **p = 0,153**
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	0,296 640/569	0,191 635/570	**0,105** **(0,052; 0,159),** **p = 0,0001**
< 300 komórek/µl			
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	0,120 120/105	0,145 138/125	-0,025 (-0,134; 0,083), p = 0,6438
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	0,219 114/101	0,156 116/99	0,064 (-0,049; 0,176), p = 0,2676
≥ 300 komórek/µl			
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	0,345 271/236	0,239 261/233	**0,106** **(0,016; 0,196),** **p = 0,0215**
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	0,340 238/216	0,215 244/221	**0,125** **(0,037; 0,231),** **p = 0,0054**
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	0,339 504/448	0,224 501/450	**0,114** **(0,051; 0,177),** **p = 0,0004**

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

Tabela 211. Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela.

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q4W + SoC	PBO + SoC	
< 300 komórek/µl			
Chorzy stosujący OCS	0,02 24/19	0,11 43/33	-0,08 (-0,27; 0,10), p = 0,367
Chorzy nie stosujący OCS	0,18 210/187	0,16 211/191	0,02 (-0,06; 0,10), p = 0,566
≥ 300 komórek/µl			

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q4W + SoC	PBO + SoC	
Chorzy stosujący OCS	0,43 64/57	0,17 64/56	**0,27 (0,09; 0,44), p = 0,003**
Chorzy nie stosujący OCS	0,33 445/395	0,23 441/398	**0,09 (0,03; 0,16), p = 0,005**

17.1.2.4 Ocena objawów astmy

17.1.2.4.1 Łączny wynik oceny objawów astmy

Tabela 212. Łączny wynik objawów astmy, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*.

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q4W + SoC	PBO + SoC	
≥ 150 komórek/µl			
ZONDA (*Nair 2017*)	-0,54 72/67	-0,53 75/67	-0,01 (-0,35; 0,32), p = 0,946
SIROCCO i *CALIMA* (*Fitz-Gerald 2018*)	-1,19 645/483	-1,03 647/468	**-0,16 (-0,28;-0,04), p = 0,0115**
< 300 komórek/µl			
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	-0,97 123/93	-0,77 139/99	-0,20 (-0,48; 0,08), p = 0,1688
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	-1,11 115/88	-0,95 122/89	-0,16 (-0,44; 0,13), p = 0,2868
≥ 300 komórek/µl			
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	-1,12 273/197	-1,04 267/180	-0,08 (-0,27; 0,12), p = 0,4420
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	-1,28 241/184	-1,16 247/187	-0,12 (-0,32; 0,07), p = 0,2241
SIROCCO i *CALIMA* (*Fitz-Gerald 2018*)	-1,21 509/377	-1,10 510/365	-0,11 (-0,25; 0,03), p = 0,12

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

Tabela 213. Łączny wynik objawów astmy w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowego stosowania OCS oraz wyjściowej eozynofilii, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA*.

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q4W + SoC	PBO + SoC	
< 300 komórek/µl			

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q4W + SoC	PBO + SoC	
Chorzy stosujący OCS	-0,99 25/17	-0,72 43/31	-0,27 (-0,81; 0,26), p = 0,318
Chorzy nie stosujący OCS	-1,01 213/164	-0,89 218/157	-0,12 (-0,31; 0,08), p = 0,236
≥ 300 komórek/µl			
Chorzy stosujący OCS	-1,15 65/53	-1,15 65/49	0,00 (-0,37; 0,37), p = 0,998
Chorzy nie stosujący OCS	-1,23 449/328	-1,12 449/318	-0,11 (-0,24; 0,02), p = 0,107

17.1.2.4.2 ACQ-6

Tabela 214. Ocena objawów astmy według kwestionariusza ACQ-6, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*.

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q4W + SoC	PBO + SoC	
≥ 150 komórek/µl			
ZONDA (*Nair 2017*)	-0,81 72/66	-0,57 75/67	-0,24 (-0,55; 0,08), p = 0,139
SIROCCO i *CALIMA* (*Fitz-Gerald 2018*)	-1,28 646/481	-1,10 646/478	**-0,18 (-0,29;-0,06), p = 0,0036**
< 300 komórek/µl			
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	-0,89 124/89	-0,89 138/97	0,00 (-0,27; 0,27), p = 0,9903
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	-1,14 116/88	-0,89 122/92	-0,24 (-0,51; 0,03), p = 0,0776
≥ 300 komórek/µl			
SIROCCO (*Bleecker 2016*)	-1,32 274/198	-1,17 267/186	-0,15 (-0,34; 0,04), p = 0,1107
CALIMA (*FitzGerald 2016*)	-1,38 241/192	-1,19 247/197	**-0,19 (-0,38;-0,01), p = 0,0425**
SIROCCO i *CALIMA* (*Fitz-Gerald 2018*)	-1,35 510/387	-1,16 510/379	**-0,19 (-0,32;-0,05), p = 0,0064**

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

Tabela 215. Ocena objawów astmy według kwestionariusza ACQ-6 w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowego stosowania OCS oraz wyjściowej eozynofilii, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA*.

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia		Różnica średnich zmian (95% CI), p
	BEN Q4W + SoC	PBO + SoC	
< 300 komórek/µl			
Chorzy stosujący OCS	-0,61 25/17	-0,65 43/28	0,03 (-0,53; 0,60), p = 0,909
Chorzy nie stosujący OCS	-1,05 215/160	-0,92 217/161	-0,13 (-0,32; 0,06), p = 0,173
≥ 300 komórek/µl			
Chorzy stosujący OCS	-1,54 64/47	-0,96 65/49	**-0,58 (-0,95;-0,20), p = 0,003**
Chorzy nie stosujący OCS	-1,34 451/343	-1,20 449/334	**-0,15 (-0,28;-0,01), p = 0,033**

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

17.1.2.5 Punkty końcowe oceniane samodzielnie przez pacjenta (PROs)

17.1.2.5.1 Ocena codziennej aktywności i zmęczenia

Tabela 216. Ograniczenie aktywności oraz ocena zmęczenia, połączona populacja badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (publikacja *O'Quinn 2019*).

Oceniana podgrupa	BEN Q4W + SoC			PBO + SoC			Średnia różnica^ (95% CI), p
	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	
Ograniczenie aktywności							
≥ 150 komórek/µl	646	1,7 (0,7)	-0,75	647	1,7 (0,7)	-0,59	**-0,17 (-0,25;-0,08), p < 0,001**
< 300 komórek/µl	238	1,8 (0,8)	-0,59	261	1,7 (0,7)	-0,42	**-0,17 (-0,31;-0,04), p = 0,011**
≥ 300 komórek/µl	515	1,7 (0,7)	-0,77	514	1,8 (0,7)	-0,66	**-0,11 (-0,20;-0,01), p = 0,025**
Unikanie aktywności							
≥ 150 komórek/µl	646	1,8 (0,8)	-0,77	647	1,8 (0,8)	-0,60	**-0,17 (-0,26;-0,08), p < 0,001**
< 300 komórek/µl	238	1,9 (0,9)	-0,61	261	1,8 (0,8)	-0,43	**-0,18 (-0,32;-0,04), p = 0,014**
≥ 300 komórek/µl	515	1,8 (0,8)	-0,78	514	1,8 (0,8)	-0,68	-0,10 (-0,19; 0,00), p = 0,060
Konieczność ograniczenia intensywności wykonywanych aktywności							

Oceniana pod-grupa	BEN Q4W + SoC N	BEN Q4W + SoC Wartość wyjściowa (SD)	BEN Q4W + SoC Średnia zmiana	PBO + SoC N	PBO + SoC Wartość wyjściowa (SD)	PBO + SoC Średnia zmiana	Średnia różnica^ (95% CI), p
≥ 150 komórek/µl	646	1,9 (0,8)	-0,79	647	1,9 (0,8)	-0,59	**-0,20 (-0,29;-0,11), p < 0,001**
< 300 komórek/µl	238	2,0 (0,9)	-0,61	261	1,9 (0,8)	-0,42	**-0,19 (-0,33;-0,04), p = 0,011**
≥ 300 komórek/µl	515	1,9 (0,8)	-0,81	514	1,9 (0,8)	-0,68	**-0,13 (-0,23;-0,03), p = 0,013**
Postrzeganie zmęczenia							
≥ 150 komórek/µl	646	1,9 (0,7)	-0,72	647	1,9 (0,7)	-0,61	**-0,11 (-0,20;-0,02), p = 0,015**
< 300 komórek/µl	238	2,0 (0,8)	-0,58	261	1,9 (0,8)	-0,51	-0,06 (-0,21; 0,08),p = 0,379
≥ 300 komórek/µl	515	1,9 (0,7)	-0,74	514	1,9 (0,7)	-0,67	-0,07 (-0,17; 0,03), p = 0,159

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów.

17.1.2.5.2 Ocena użycia dodatkowego leczenia ratunkowego

Tabela 217. Zużycie leków ratunkowych i odsetek nocy z przebudzeniami wymagającymi podania leczenia ratunkowego, połączona populacja badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (publikacja *O'Quinn 2019*).

Oceniana pod-grupa	BEN Q4W + SoC N	BEN Q4W + SoC Wartość wyjściowa (SD)	BEN Q4W + SoC Średnia zmiana	PBO + SoC N	PBO + SoC Wartość wyjściowa (SD)	PBO + SoC Średnia zmiana	Średnia różnica^ (95% CI), p
Codzienne zużycie leków ratunkowych							
≥ 150 komórek/µl	645	2,7 (3,0)	-2,48	647	2,9 (3,7)	-2,13	-0,35 (-0,73; 0,02), p = 0,063
< 300 komórek/µl	238	4,9 (4,9)	-2,35	261	4,8 (5,6)	-1,92	-0,43 (-1,04; 0,19), p = 0,174
≥ 300 komórek/µl	514	4,6 (5,6)	-2,45	514	5,1 (7,0)	-2,23	-0,22 (-0,63; 0,19), p = 0,287
Zużycie leków ratunkowych w ciągu nocy							
≥ 150 komórek/µl	646	2,0 (2,5)	-1,03	647	2,0 (3,1)	-0,92	-0,11 (-0,28; 0,06), p = 0,211
< 300 komórek/µl	238	2,0 (2,3)	-0,99	261	2,0 (2,5)	-0,84	-0,15 (-0,44; 0,13), p = 0,295
≥ 300 komórek/µl	515	1,9 (2,6)	-1,00	514	2,1 (3,3)	-0,92	-0,08 (-0,27; 0,11), p = 0,405
Zużycie leków ratunkowych w ciągu dnia							

Oceniana pod-grupa	BEN Q4W + SoC N	BEN Q4W + SoC Wartość wyjściowa (SD)	BEN Q4W + SoC Średnia zmiana	PBO + SoC N	PBO + SoC Wartość wyjściowa (SD)	PBO + SoC Średnia zmiana	Średnia różnica^ (95% CI), p
≥ 150 komórek/µl	646	2,7 (3,0)	-1,45	647	2,9 (3,7)	-1,17	**-0,27 (-0,50;-0,05), p = 0,015**
< 300 komórek/µl	240	2,8 (2,7)	-1,409	261	2,8 (3,2)	-1,04	-0,36 (-0,72; 0,01), p = 0,056
≥ 300 komórek/µl	515	2,7 (3,1)	-1,44	514	3,0 (3,9)	-1,28	-0,16 (-0,39; 0,07), p = 0,180
Odsetek nocnych przebudzeń wymagających zastosowania leczenia ratunkowego							
≥ 150 komórek/µl	464	50% (40%)	-35%	647	50% (40%)	-34%	-1 (-4; 2), p = 0,391
< 300 komórek/µl	238	50% (40%)	-34%	261	50% (40%)	-33%	0 (-5; 5), p = 0,932
≥ 300 komórek/µl	515	40% (40%)	-35%	514	50% (40%)	-34%	-1 (-4; 2), p = 0,620

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

17.1.2.6 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ

Tabela 218. Ocena jakości życia według kwestionariusza AQLQ, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*.

Badanie	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia BEN Q4W + SoC	Średnia zmiana (LSM^) liczba chorych wyjściowa/liczba na końcu leczenia PBO + SoC	Różnica średnich zmian (95% CI), p
≥ 150 komórek/µl			
ZONDA (*Nair 2017*)	0,85 70/66	0,63 75/68	0,23 (-0,08; 0,53), p = 0,151
SIROCCO i *CALIMA* (*FitzGerald 2018*)	1,36 620/467	1,19 624/465	**0,17 (0,05; 0,29), p = 0,0071**

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów.

17.1.2.7 Bezpieczeństwo

17.1.2.7.1 Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem

Tabela 219. Jakiekolwiek AEs, populacja bezpieczeństwa, pacjenci z liczbą eozynofili < 300 kom/µl i ≥ 300 kom/µl, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

Badanie	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
< 300 kom/µl				
SIROCCO	88/126 (70%)	108/140 (77%)	0,91 (0,78; 1,05), p = 0,1817	-0,07 (-0,18; 0,03), p = 0,1775

Badanie	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
CALIMA	91/117 (78%)	101/122 (83%)	0,94 (0,83; 1,07), p = 0,3324	-0,05 (-0,15; 0,05), p = 0,3301
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	205/277 (74%)	203/267 (76%)	0,97 (0,88; 1,07), p = 0,5858	-0,02 (-0,09; 0,05), p = 0,5857
CALIMA	187/250 (75%)	188/248 (76%)	0,99 (0,89; 1,09), p = 0,7946	-0,01 (-0,09; 0,07), p = 0,7945
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	293/403^ (73%)	311/407 (76%)	0,95 (0,88; 1,03), p = 0,2263	-0,04 (-0,10; 0,02), p = 0,2253
CALIMA	322/438 (74%)	342/440 (78%)	0,95 (0,88; 1,02), p = 0,1468	-0,04 (-0,10; 0,01), p = 0,1457

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ włączając 4 pacjentów z grupy Q8W, którzy otrzymali dodatkowe dawki benralizumabu.

Tabela 220. Poszczególne AEs, odnotowane u >3% pacjentów w każdej z grup, populacja bezpieczeństwa, pacjenci z liczbą eozynofili < 300 kom/µl i ≥ 300 kom/µl, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

Badanie	BEN Q4W + SoC^, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
pogorszenie astmy (*asthma*)				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	22/126 (17%)	27/140 (19%)	0,91 (0,54; 1,51), p = 0,7017	-0,02 (-0,11; 0,07), p = 0,7007
CALIMA	16/117 (14%)	17/122 (14%)	0,98 (0,52; 1,85), p = 0,9537	0,00 (-0,09; 0,08), p = 0,9537
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	38/277 (14%)	51/267 (19%)	0,72 (0,49; 1,06), p = 0,0919	-0,05 (-0,12; 0,01), p = 0,0897
CALIMA	39/250 (16%)	42/248 (17%)	0,92 (0,62; 1,37), p = 0,6865	-0,01 (-0,08; 0,05), p = 0,6864
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	60/403 (15%)	78/407 (19%)	0,78 (0,57; 1,06), p = 0,1071	-0,04 (-0,09; 0,01), p = 0,1048
CALIMA	61/438 (14%)	68/440 (15%)	0,90 (0,65; 1,24), p = 0,5229	-0,02 (-0,06; 0,03), p = 0,5225
zapalenie nosa i gardła				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	12/126 (10%)	12/140 (9%)	1,11 (0,52; 2,38), p = 0,7867	0,01 (-0,06; 0,08), p = 0,7871
CALIMA	22/117 (19%)	29/122 (24%)	0,79 (0,48; 1,29), p = 0,3511	-0,05 (-0,15; 0,05), p = 0,3470
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	35/277 (13%)	35/267 (13%)	0,96 (0,62; 1,49), p = 0,8691	0,00 (-0,06; 0,05), p = 0,8691
CALIMA	56/250 (22%)	56/248 (23%)	0,99 (0,72; 1,37), p = 0,9615	0,00 (-0,08; 0,07), p = 0,9615
populacja bezpieczeństwa				

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Badanie	BEN Q4W + SoC^, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
SIROCCO	47/403 (12%)	47/407 (12%)	1,01 (0,69; 1,48), p = 0,9594	0,00 (-0,04; 0,05), p = 0,9594
CALIMA	90/438 (21%)	92/440 (21%)	0,98 (0,76; 1,27), p = 0,8950	0,00 (-0,06; 0,05), p = 0,8950
zakażenia górnych dróg oddechowych				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	13/126 (10%)	10/140 (7%)	1,44 (0,66; 3,18), p = 0,3607	0,03 (-0,04; 0,10), p = 0,3611
CALIMA	7/117 (6%)	6/122 (5%)	1,22 (0,42; 3,51), p = 0,7172	0,01 (-0,05; 0,07), p = 0,7172
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	31/277 (11%)	26/267 (10%)	1,15 (0,70; 1,88), p = 0,5805	0,01 (-0,04; 0,07), p = 0,5795
CALIMA	19/250 (8%)	22/248 (9%)	0,86 (0,48; 1,54), p = 0,6063	-0,01 (-0,06; 0,04), p = 0,6059
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	44/403 (11%)	36/407 (9%)	1,23 (0,81; 1,88), p = 0,3240	0,02 (-0,02; 0,06), p = 0,3227
CALIMA	29/438 (67%)	41/440 (9%)	0,71 (0,45; 1,12), p = 0,1426	-0,03 (-0,06; 0,01), p = 0,1395
ból głowy				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	14/126 (11%)	4/140 (3%)	**3,89 (1,31; 11,51) p = 0,0141**	**0,08 (0,02; 0,14) NNH = 13 (7; 48) p = 0,0084**
CALIMA	5/117 (4%)	9/122 (7%)	0,58 (0,20; 1,68), p = 0,3143	-0,03 (-0,09; 0,03), p = 0,3035
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	16/277 (6%)	17/267 (6%)	0,91 (0,47; 1,76), p = 0,7730	-0,01 (-0,05; 0,03), p = 0,7730
CALIMA	23/250 (9%)	22/248 (9%)	1,04 (0,59; 1,81), p = 0,8981	0,00 (-0,05; 0,05), p = 0,8981
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	30/403 (7%)	21/407 (5%)	1,44 (0,84; 2,48), p = 0,1837	0,02 (-0,01; 0,06), p = 0,1807
CALIMA	33/438 (8%)	32/440 (7%)	1,04 (0,65; 1,65), p = 0,8824	0,00 (-0,03; 0,04), p = 0,8824
zapalenie oskrzeli				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	10/126 (8%)	8/140 (6%)	1,39 (0,57; 3,41), p = 0,4734	0,02 (-0,04; 0,08), p = 0,4743
CALIMA	17/117 (15%)	14/122 (11%)	1,27 (0,65; 2,45), p = 0,4836	0,03 (-0,05; 0,12), p = 0,4828
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	14/277 (5%)	22/267 (8%)	0,61 (0,32; 1,17), p = 0,1397	-0,03 (-0,07; 0,01), p = 0,1359
CALIMA	19/250 (8%)	32/248 (13%)	0,59 (0,34; 1,01), p = 0,0546	-0,05 (-0,11; 0,00), p = 0,0503
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	24/403 (6%)	30/407 (7%)	0,81 (0,48; 1,36), p = 0,4204	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4189
CALIMA	40/438 (9%)	52/440 (12%)	0,77 (0,52; 1,14), p = 0,1956	-0,03 (-0,07; 0,01), p = 0,1933

Badanie	BEN Q4W + SoC^, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
zapalenie zatok				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	7/126 (6%)	9/140 (6%)	0,86 (0,33; 2,25), p = 0,7652	-0,01 (-0,07; 0,05), p = 0,7641
CALIMA	5/117 (4%)	12/122 (10%)	0,43 (0,16; 1,20), p = 0,1064	-0,06 (-0,12; 0,01), p = 0,0900
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	10/277 (4%)	19/267 (7%)	0,51 (0,24; 1,07), p = 0,0750	-0,04 (-0,07; 0,00), p = 0,0695
CALIMA	14/250 (6%)	23/248 (9%)	0,60 (0,32; 1,15), p = 0,1228	-0,04 (-0,08; 0,01), p = 0,1174
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	17/403 (4%)	28/407 (7%)	0,61 (0,34; 1,10), p = 0,1023	-0,03 (-0,06; 0,00), p = 0,0973
CALIMA	21/438 (5%)	37/440 (8%)	**0,57 (0,34; 0,96) p = 0,0338**	**-0,04 (-0,07; 0,00) NNT = 28 (15; 295) p = 0,0305**
grypa				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	6/126 (5%)	7/140 (5%)	0,95 (0,33; 2,76), p = 0,9284	0,00 (-0,05; 0,05), p = 0,9283
CALIMA	7/117 (6%)	3/122 (2%)	2,43 (0,64; 9,19), p = 0,1896	0,04 (-0,02; 0,09), p = 0,1757
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	11/277 (4%)	16/267 (6%)	0,66 (0,31; 1,40), p = 0,2816	-0,02 (-0,06; 0,02), p = 0,2790
CALIMA	12/250 (5%)	12/248 (5%)	0,99 (0,45; 2,17), p = 0,9839	0,00 (-0,04; 0,04), p = 0,9839
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	17/403 (4%)	23/407 (6%)	0,75 (0,40; 1,38), p = 0,3487	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,3461
CALIMA	22/438 (5%)	24/440 (5%)	0,92 (0,52; 1,62), p = 0,7741	0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,7740
ostre zapalenie zatok				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	2/126 (2%)	1/140 (< 1%)	2,22 (0,20; 24,21), p = 0,5123	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,5088
CALIMA	-	-	-	-
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	8/277 (3%)	9/267 (3%)	0,86 (0,34; 2,19), p = 0,7466	0,00 (-0,03; 0,02), p = 0,7466
CALIMA	-	-	-	-
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	10/403 (2%)	10/407 (2%)	1,01 (0,42; 2,40), p = 0,9822	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9822
CALIMA	6/438 (1%)	14/440 (3%)	0,43 (0,17; 1,11), p = 0,0812	-0,02 (-0,04; 0,00), p = 0,0712
ból pleców				
< 300 kom/µl				

Badanie	BEN Q4W + SoC^, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
SIROCCO	3/126 (2%)	6/140 (4%)	0,56 (0,14; 2,18), p = 0,3986	-0,02 (-0,06; 0,02), p = 0,3834
CALIMA	4/117 (3%)	8/122 (7%)	0,52 (0,16; 1,69), p = 0,2765	-0,03 (-0,09; 0,02), p = 0,2625
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	8/277 (3%)	9/267 (3%)	0,86 (0,34; 2,19), p = 0,7466	0,00 (-0,03; 0,02), p = 0,7466
CALIMA	8/250 (3%)	6/248 (2%)	1,32 (0,47; 3,76), p = 0,5995	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,5979
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	11/403 (3%)	15/407 (4%)	0,74 (0,34; 1,59), p = 0,4421	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,4398
CALIMA	16/438 (4%)	16/440 (4%)	1,00 (0,51; 1,98), p = 0,9895	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9895
kaszel				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	7/126 (6%)	2/140 (1%)	3,89 (0,82; 18,38), p = 0,0865	0,04 (0,00; 0,09), p = 0,0695
CALIMA	4/117 (3%)	2/122 (2%)	2,09 (0,39; 11,17), p = 0,3907	0,02 (-0,02; 0,06), p = 0,3820
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	8/277 (3%)	8/267 (3%)	0,96 (0,37; 2,53), p = 0,9405	0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,9405
CALIMA	6/250 (2%)	4/248 (2%)	1,49 (0,43; 5,21), p = 0,5341	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,5308
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	15/403 (4%)	10/407 (2%)	1,51 (0,69; 3,33), p = 0,3017	0,01 (-0,01; 0,04), p = 0,2981
CALIMA	10/438 (2%)	8/440 (2%)	1,26 (0,50; 3,15), p = 0,6277	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,6270
nadciśnienie tętnicze				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	4/126 (3%)	4/140 (3%)	1,11 (0,28; 4,35), p = 0,8797	0,00 (-0,04; 0,04), p = 0,8800
CALIMA	4/117 (3%)	8/122 (7%)	0,52 (0,16; 1,69), p = 0,2765	-0,03 (-0,09; 0,02), p = 0,2625
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	7/277 (3%)	8/267 (3%)	0,84 (0,31; 2,29), p = 0,7386	0,00 (-0,03; 0,02), p = 0,7387
CALIMA	7/250 (3%)	10/248 (4%)	0,69 (0,27; 1,80), p = 0,4517	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,4490
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	-	-	-	-
CALIMA	12/438 (3%)	21/440 (5%)	0,57 (0,29; 1,15), p = 0,1185	-0,02 (-0,05; 0,00), p = 0,1125
gorączka				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	4/126 (3%)	0/140 (0%)	9,99 (0,54; 183,77), p = 0,1213	0,03 (0,00; 0,07), p = 0,0642
CALIMA	4/117 (3%)	3/122 (2%)	1,39 (0,32; 6,08), p = 0,6615	0,01 (-0,03; 0,05), p = 0,6609
≥ 300 kom/µl				

Badanie	BEN Q4W + SoC^, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
SIROCCO	12/277 (4%)	8/267 (3%)	1,45 (0,60; 3,48), p = 0,4108	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,4060
CALIMA	11/250 (4%)	3/248 (1%)	**3,64 (1,03; 12,88) p = 0,0453**	**0,03 (0,00; 0,06) NNH = 32 (17; 326) p = 0,0301**
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	16/403 (4%)	8/407 (2%)	2,02 (0,87; 4,67), p = 0,0999	0,02 (0,00; 0,04), p = 0,0925
CALIMA	16/438 (4%)	6/440 (1%)	**2,68 (1,06; 6,78) p = 0,0376**	**0,02 (0,00; 0,04) NNH = 44 (23; 445) p = 0,0297**
nudności				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	3/126 (2%)	1/140 (< 1%)	3,33 (0,35; 31,64) p = 0,2944	0,02 (-0,01; 0,05), p = 0,2771
CALIMA	-	-	-	-
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	5/277 (2%)	7/267 (3%)	0,69 (0,22; 2,14), p = 0,5193	-0,01 (-0,03; 0,02), p = 0,5180
CALIMA	-	-	-	-
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	8/403 (2%)	8/407 (2%)	1,01 (0,38; 2,66), p = 0,9841	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9841
CALIMA	-	-	-	-
katar				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	6/126 (5%)	8/140 (6%)	0,83 (0,30; 2,34), p = 0,7288	-0,01 (-0,06; 0,04), p = 0,7271
CALIMA	1/117 (< 1%)	5/122 (4%)	0,21 (0,02; 1,76), p = 0,1496	-0,03 (-0,07; 0,01), p = 0,1025
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	10/277 (4%)	7/267 (3%)	1,38 (0,53; 3,56), p = 0,5098	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,5064
CALIMA	7/250 (3%)	10/248 (4%)	0,69 (0,27; 1,80), p = 0,4517	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,4490
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	16/403 (4%)	15/407 (4%)	1,08 (0,54; 2,15), p = 0,8328	0,00 (-0,02; 0,03), p = 0,8328
CALIMA	12/438 (3%)	17/440 (4%)	0,71 (0,34; 1,47), p = 0,3541	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,3511
zapalenie gardła				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	5/126 (4%)	8/140 (6%)	0,69 (0,23; 2,07), p = 0,5125	-0,02 (-0,07; 0,03), p = 0,5054
CALIMA	5/117 (4%)	3/122 (2%)	1,74 (0,42; 7,11), p = 0,4419	0,02 (-0,03; 0,06), p = 0,4375
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	12/277 (4%)	6/267 (2%)	1,93 (0,73; 5,06), p = 0,1827	0,02 (-0,01; 0,05), p = 0,1710

Badanie	BEN Q4W + SoC^, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
CALIMA	10/250 (4%)	3/248 (1%)	3,31 (0,92; 11,87), p = 0,0667	**0,03 (0,00; 0,06), p = 0,0495**
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	17/403 (4%)	14/407 (3%)	1,23 (0,61; 2,45), p = 0,5644	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,5637
CALIMA	16/438 (4%)	7/440 (2%)	2,30 (0,95; 5,53), p = 0,0636	0,02 (0,00; 0,04), p = 0,0555
ból stawów				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	2/126 (2%)	4/140 (3%)	0,56 (0,10; 2,98), p = 0,4929	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4793
CALIMA	-	-	-	-
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	9/277 (3%)	6/267 (2%)	1,45 (0,52; 4,01), p = 0,4783	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,4739
CALIMA	5/250 (2%)	8/248 (3%)	0,62 (0,21; 1,87), p = 0,3958	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,3911
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	11/403 (3%)	10/407 (2%)	1,11 (0,48; 2,59), p = 0,8073	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,8072
CALIMA	8/438 (2%)	9/440 (2%)	0,89 (0,35; 2,29), p = 0,8140	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,8138
katar alergiczny				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	2/126 (2%)	2/140 (1%)	1,11 (0,16; 7,77), p = 0,9155	0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,9156
CALIMA	3/117 (3%)	7/122 (6%)	0,45 (0,12; 1,69), p = 0,2347	-0,03 (-0,08; 0,02), p = 0,2156
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	9/277 (3%)	6/267 (2%)	1,45 (0,52; 4,01), p = 0,4783	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,4739
CALIMA	8/250 (3%)	10/248 (4%)	0,79 (0,32; 1,98), p = 0,6197	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,6189
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	11/403 (3%)	8/407 (2%)	1,39 (0,56; 3,42), p = 0,4747	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4728
CALIMA	20/438 (5%)	23/440 (5%)	0,87 (0,49; 1,57), p = 0,6503	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,6499
zakażenia wirusowe				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	0/126 (0%)	3/140 (2%)	0,16 (0,01; 3,04), p = 0,2217	-0,02 (-0,05; 0,01), p = 0,1322
CALIMA	-	-	-	-
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	9/277 (3%)	5/267 (2%)	1,74 (0,59; 5,11), p = 0,3174	0,01 (-0,01; 0,04), p = 0,3080
CALIMA	-	-	-	-
ból kończyn				
< 300 kom/µl				

Badanie	BEN Q4W + SoC^, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
SIROCCO	2/126 (2%)	1/140 (< 1%)	2,22 (0,20; 24,21), p = 0,5123	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,5088
CALIMA	-	-	-	-
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	1/277 (< 1%)	4/267 (1%)	0,24 (0,03; 2,14), p = 0,2017	-0,01 (-0,03; 0,00), p = 0,1687
CALIMA	-	-	-	-
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	3/403 (1%)	5/407 (1%)	0,61 (0,15; 2,52), p = 0,4907	0,00 (-0,02; 0,01), p = 0,4854
CALIMA	-	-	-	-
duszności				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	6/126 (5%)	1/140 (< 1%)	6,67 (0,81; 54,62), p = 0,0771	**0,04 (0,00; 0,08), p = 0,0458**
CALIMA	-	-	-	-
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	5/277 (2%)	3/267 (1%)	1,61 (0,39; 6,66), p = 0,5133	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,5072
CALIMA	-	-	-	-
choroba refluksowa przełyku				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	1/126 (< 1%)	5/140 (4%)	0,22 (0,03; 1,88), p = 0,1671	-0,03 (-0,06; 0,01), p = 0,1138
CALIMA	-	-	-	-
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	4/277 (1%)	1/267 (< 1%)	3,86 (0,43; 34,27), p = 0,2260	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,1858
CALIMA	-	-	-	-
astenia				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	5/126 (4%)	0/140 (0%)	12,21 (0,68; 218,67), p = 0,0891	**0,04 (0,00; 0,08), p = 0,0342**
CALIMA	-	-	-	-
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	4/277 (1%)	3/267 (1%)	1,29 (0,29; 5,69), p = 0,7409	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,7397
CALIMA	-	-	-	-
zawroty nieukładowe (*dizziness*)				
< 300 kom/µl				
SIROCCO	5/126 (4%)	2/140 (1%)	2,78 (0,55; 14,07), p = 0,2170	0,03 (-0,01; 0,06), p = 0,2058
CALIMA	-	-	-	-

Badanie	BEN Q4W + SoC^, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
			≥ 300 kom/µl	
SIROCCO	3/277 (1%)	6/267 (2%)	0,48 (0,12; 1,91), p = 0,2984	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,2898
CALIMA	-	-	-	-
			zakażenia przewodu pokarmowego	
			< 300 kom/µl	
SIROCCO	4/126 (3%)	3/140 (2%)	1,48 (0,34; 6,49), p = 0,6021	0,01 (-0,03; 0,05), p = 0,6031
CALIMA	1/117 (< 1%)	4/122 (3%)	0,26 (0,03; 2,30), p = 0,2260	-0,02 (-0,06; 0,01), p = 0,1836
			≥ 300 kom/µl	
SIROCCO	5/277 (2%)	3/267 (1%)	1,61 (0,39; 6,66), p = 0,5133	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,5072
CALIMA	8/250 (3%)	5/248 (2%)	1,59 (0,53; 4,78), p = 0,4119	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,4067
			populacja bezpieczeństwa	
SIROCCO	9/403 (2%)	6/407 (1%)	1,51 (0,54; 4,22), p = 0,4265	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4233
CALIMA	-	-	-	-
			ból jamy ustnej i gardła	
			< 300 kom/µl	
SIROCCO	-	-	-	-
CALIMA	1/117 (< 1%)	1/122 (< 1%)	1,04 (0,07; 16,48), p = 0,9763	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9763
			≥ 300 kom/µl	
SIROCCO	-	-	-	-
CALIMA	9/250 (4%)	2/248 (< 1%)	4,46 (0,97; 20,45), p = 0,0540	**0,03 (0,00; 0,05), p = 0,0327**
			kandydoza jamy ustnej	
			< 300 kom/µl	
SIROCCO	-	-	-	-
CALIMA	6/117 (5%)	0/122 (0%)	13,55 (0,77; 237,88), p = 0,0746	**0,05 (0,01; 0,09), p = 0,0185**
			bakteryjne zapalenie płuc	
			< 300 kom/µl	
SIROCCO	-	-	-	-
CALIMA	4/117 (3%)	0/122 (0%)	9,38 (0,51; 172,35), p = 0,1317	0,03 (0,00; 0,07), p = 0,0652
			wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	
			< 300 kom/µl	
SIROCCO	-	-	-	-
CALIMA	1/117 (< 1%)	5/122 (4%)	0,21 (0,02; 1,76), p = 0,1496	-0,03 (-0,07; 0,01), p = 0,1025
			wirusowe zakażenie dróg oddechowych	

Badanie	BEN Q4W + SoC^, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
< 300 kom/µl				
SIROCCO	-	-	-	-
CALIMA	0/117 (0%)	2/122 (2%)	0,21 (0,01; 4,30), p = 0,3098	-0,02 (-0,04; 0,01), p = 0,2436
przekrwienie błony śluzowej nosa				
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	-	-	-	-
CALIMA	2/250 (< 1%)	8/248 (3%)	0,25 (0,05; 1,16), p = 0,0759	-0,02 (-0,05; 0,00), p = 0,0533
biegunka				
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	-	-	-	-
CALIMA	7/250 (3%)	8/248 (3%)	0,87 (0,32; 2,36), p = 0,7812	0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,7811
stłuczenie (*contusion*)				
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	-	-	-	-
CALIMA	8/250 (3%)	5/248 (2%)	1,59 (0,53; 4,78), p = 0,4119	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,4067

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ włączając 4 pacjentów z grupy Q8W, którzy otrzymali dodatkowe dawki benralizumabu (populacja bezpieczeństwa BEN Q4W + SoC = 403).

Tabela 221. Jakiekolwiek AEs, raportowane u pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*).

BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 kom/µl)			
49/72 (68%)	62/75 (83%)	**0,82 (0,68; 0,99) p = 0,0439**	**-0,15 (-0,28;-0,01) NNT = 7 (4; 118) p = 0,0374**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 222. Poszczególne AEs, odnotowane u >3% pacjentów w każdej z grup u pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*).

AEs	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 kom/µl)				
zapalenie nosa i gardła	11/72 (15%)	15/75 (20%)	0,76 (0,38; 1,55), p = 0,4557	-0,05 (-0,17; 0,08), p = 0,4513

AEs	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
pogorszenie astmy (*asthma*)	8/72 (11%)	18/75 (24%)	**0,46 (0,21; 1,00) p = 0,0492**	**-0,13 (-0,25;-0,01) NNT = 8 (5; 125) p = 0,0366**
zapalenie oskrzeli	4/72 (6%)	12/75 (16%)	0,35 (0,12; 1,03), p = 0,0559	**-0,10 (-0,20;-0,01), p = 0,0375**
zapalenie zatok	5/72 (7%)	8/75 (11%)	0,65 (0,22; 1,90), p = 0,4316	-0,04 (-0,13; 0,05), p = 0,4241
ból głowy	5/72 (7%)	4/75 (5%)	1,30 (0,36; 4,66), p = 0,6848	0,02 (-0,06; 0,09), p = 0,6844
zakażenia górnych dróg oddechowych	4/72 (6%)	5/75 (7%)	0,83 (0,23; 2,98), p = 0,7792	-0,01 (-0,09; 0,07), p = 0,7784
katar	2/72 (3%)	2/75 (3%)	1,04 (0,15; 7,20), p = 0,9670	0,00 (-0,05; 0,05), p = 0,9670
grypa	3/72 (4%)	5/75 (7%)	0,63 (0,15; 2,52), p = 0,5088	-0,03 (-0,10; 0,05), p = 0,5016
ból pleców	2/72 (3%)	4/75 (5%)	0,52 (0,10; 2,76), p = 0,4429	-0,03 (-0,09; 0,04), p = 0,4299
kaszel	2/72 (3%)	4/75 (5%)	0,52 (0,10; 2,76), p = 0,4429	-0,03 (-0,09; 0,04), p = 0,4299
duszności	2/72 (3%)	4/75 (5%)	0,52 (0,10; 2,76), p = 0,4429	-0,03 (-0,09; 0,04), p = 0,4299
nadciśnienie tętnicze	2/72 (3%)	2/75 (3%)	1,04 (0,15; 7,20), p = 0,9670	0,00 (-0,05; 0,05), p = 0,9670
zapalenie płuc	0/72 (0%)	3/75 (4%)	0,15 (0,01; 2,83), p = 0,2048	-0,04 (-0,09; 0,01), p = 0,1226
zawroty głowy (*vertigo*)	1/72 (1%)	2/75 (3%)	0,52 (0,05; 5,62), p = 0,5909	-0,01 (-0,06; 0,03), p = 0,5811
nudności	1/72 (1%)	3/75 (4%)	0,35 (0,04; 3,26), p = 0,3547	-0,03 (-0,08; 0,03), p = 0,3245
kandydoza jamy ustnej	0/72 (0%)	4/75 (5%)	0,12 (0,01; 2,11), p = 0,1455	-0,05 (-0,11; 0,00), p = 0,0635
stan przedomdleniowy (*presyncope*)	0/72 (0%)	0/75 (0%)	1,04 (0,02; 51,78), p = 0,9839	0,00 (-0,03; 0,03), p = 1,0000
stan astmatyczny (*status asthmaticus*)	0/72 (0%)	3/75 (4%)	0,15 (0,01; 2,83), p = 0,2048	-0,04 (-0,09; 0,01), p = 0,1226

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

17.1.2.7.2 AEs związane z leczeniem

Tabela 223. Jakiekolwiek AEs związane z leczeniem, badanie *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
< 300 kom/µl			
15/117 (13%)	8/122 (7%)	1,96 (0,86; 4,44), p = 0,1089	0,06 (-0,01; 0,14), p = 0,1009
≥ 300 kom/µl			
30/250 (12%))	26/248 (10%)	1,14 (0,70; 1,88), p = 0,5927	0,02 (-0,04; 0,07), p = 0,5921
populacja bezpieczeństwa			
51/438 (12%)	36/440 (8%)	1,42 (0,95; 2,14), p = 0,0882	0,03 (0,00; 0,07), p = 0,0856

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

17.1.2.7.3 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

Tabela 224. Jakiekolwiek AE prowadzące do zakończenia leczenia, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

Badanie	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
< 300 kom/µl				
SIROCCO	6/126 (5%)	1/140 (< 1%)	6,67 (0,81; 54,62), p = 0,0771	**0,04 (0,00; 0,08), p = 0,0458**
CALIMA	2/117 (2%)	2/122 (2%)	1,04 (0,15; 7,28), p = 0,9663	0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,9663
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	3/277 (1%)	2/267 (< 1%)	1,45 (0,24; 8,58), p = 0,6850	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,6822
CALIMA	5/250 (2%)	1/248 (< 1%)	4,96 (0,58; 42,15), p = 0,1424	0,02 (0,00; 0,04), p = 0,1006
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	9/403 (2%)	3/407 (< 1%)	3,03 (0,83; 11,11), p = 0,0945	0,01 (0,00; 0,03), p = 0,0782
CALIMA	8/438 (2%)	4/440 (< 1%)	2,01 (0,61; 6,62), p = 0,2517	0,01 (-0,01; 0,02), p = 0,2417

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 225. Jakiekolwiek AE prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*).

BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 kom/µl)			
0/72 (0%)	2/75 (3%)	0,21 (0,01; 4,26), p = 0,3084	-0,03 (-0,07; 0,02), p = 0,2385

17.1.2.7.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Tabela 226. Ciężkie zdarzenia niepożądane, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

SAEs	Badanie	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
< 300 kom/µl					
ogółem	*SIROCCO*	19/126 (15%)	19/140 (14%)	1,11 (0,62; 2,00), p = 0,7257	0,02 (-0,07; 0,10), p = 0,7262
	CALIMA	17/117 (15%)	21/122 (17%)	0,84 (0,47; 1,52), p = 0,5715	-0,03 (-0,12; 0,07), p = 0,5699
≥ 300 kom/µl					
ogółem	*SIROCCO*	28/277 (10%)	36/267 (13%)	0,75 (0,47; 1,19), p = 0,2240	-0,03 (-0,09; 0,02), p = 0,2224
	CALIMA	25/250 (10%)	34/248 (14%)	0,73 (0,45; 1,19), p = 0,2028	-0,04 (-0,09; 0,02), p = 0,1998

SAEs	Badanie	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Populacja bezpieczeństwa					
ogółem	*SIROCCO*	47/403 (12%)	55/407 (14%)	0,86 (0,60; 1,24), p = 0,4279	-0,02 (-0,06; 0,03), p = 0,4269
	CALIMA	45/438 (10%)	60/440 (14%)	0,75 (0,52; 1,08), p = 0,1265	-0,03 (-0,08; 0,01), p = 0,1241
pogorszenie astmy raportowane u >1% pacjentów w każdej z grup	*SIROCCO*	22/403 (5%)	31/407 (8%)	0,72 (0,42; 1,22), p = 0,2170	-0,02 (-0,06; 0,01), p = 0,2136
	CALIMA	21/438 (5%)	23/440 (5%)	0,92 (0,52; 1,63), p = 0,7689	0,00 (-0,03; 0,02), p = 0,7688

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 227. Ciężkie zdarzenia niepożądane, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*).

SAEs	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 kom/µl)				
ogółem	7/72 (10%)	14/75 (19%)	0,52 (0,22; 1,22), p = 0,1315	-0,09 (-0,20; 0,02), p = 0,1163
związane z pogorszeniem astmy (*asthma worsening*)	2/72 (3%)	4/75 (5%)	0,52 (0,10; 2,76), p = 0,4429	-0,03 (-0,09; 0,04), p = 0,4299
niezwiązane z pogorszeniem astmy (*asthma worsening*)	6/72 (8%)	11/75 (15%)	0,57 (0,22; 1,46), p = 0,2389	-0,06 (-0,17; 0,04), p = 0,2254

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

17.1.2.7.5 SAEs związane z leczeniem

Tabela 228. SAEs związane z leczeniem, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

Badanie	BEN Q4W + SoC, n/N (%*)	PBO + SoC, n/N (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	3/403 (0,7%)	1/407 (0,2%)	3,03 (0,32; 29,00), p = 0,3362	0,00 (0,00; 0,01), p = 0,3122
CALIMA	1/438 (0,2%)	1/440 (0,2%)	1,00 (0,06; 16,01), p = 0,9974	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9974

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

17.1.2.7.6 SAEs prowadzące do zakończenia leczenia

Tabela 229. SAEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
populacja bezpieczeństwa			

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
5/438 (1,1%)	3/440 (0,7%)	1,67 (0,40; 6,96), p = 0,4785	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,4736

Tabela 230. SAEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*).

BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 kom/µl)			
2/72 (2,8%)	1/75 (1,3%)	2,08 (0,19; 22,48), p = 0,5453	0,01 (-0,03; 0,06), p = 0,5381

17.1.2.7.7 AEs prowadzące do zgonu

Tabela 231. AEs prowadzące do zgonu, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

Badanie	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
< 300 kom/µl				
SIROCCO	1/126 (< 1%)	1/140 (< 1%)	1,11 (0,07; 17,58), p = 0,9404	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9405
CALIMA	1/117 (< 1%)	0/122 (0%)	3,13 (0,13; 76,00), p = 0,4837	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4689
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	1/277 (< 1%)	1/267 (< 1%)	0,96 (0,06; 15,33), p = 0,9792	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9792
CALIMA	1/250 (< 1%)	0/248 (0%)	2,98 (0,12; 72,71), p = 0,5036	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,4775
Populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	2/403 (< 1%)	2/407 (< 1%*)	1,01 (0,14; 7,13), p = 0,9921	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9921
CALIMA	2/438 (< 1%)	0/440 (0%)	5,02 (0,24; 104,32), p = 0,2970	0,00 (0,00; 0,01), p = 0,2456

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 232. SAEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*).

BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 kom/µl)			
0/72 (0%)	0/75 (0%)	1,04 (0,02; 51,78), p = 0,9839	0,00 (-0,03; 0,03), p = 1,0000

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

17.1.2.7.8 Reakcje w miejscu podania

Tabela 233. Reakcje w miejscu podania, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

Badanie	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
< 300 kom/µl				
SIROCCO	5/126 (4%)	2/140 (1%)	2,78 (0,55; 14,07), p = 0,2170	0,03 (-0,01; 0,06), p = 0,2058
CALIMA	2/117 (2%)	1/122 (< 1%)	2,09 (0,19; 22,69), p = 0,5462	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,5395
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	11/277 (4%)	6/267 (2%)	1,77 (0,66; 4,71), p = 0,2550	0,02 (-0,01; 0,05), p = 0,2451
CALIMA	9/250 (4%)	6/248 (2%)	1,49 (0,54; 4,12), p = 0,4441	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,4402
Populacja bezpieczeństwa				
SIROCCO	16/403 (4%)	8/407 (2%)	2,02 (0,87; 4,67), p = 0,0999	0,02 (0,00; 0,04), p = 0,0925
CALIMA	11/438 (3%)	8/440 (2%)	1,38 (0,56; 3,40), p = 0,4823	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4803

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 234. Reakcje w miejscu podania, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*).

BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Populacja bezpieczeństwa			
2/72 (3%)	2/75 (3%)	1,04 (0,15; 7,20), p = 0,9670	0,00 (-0,05; 0,05), p = 0,9670

17.1.2.7.9 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością

Tabela 235. AEs związane z nadwrażliwością ogółem, badanie *SIROCCO* (*Bleecker 2016*).

Badanie	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
< 300 kom/µl				
SIROCCO	4/126 (3%)	4/140 (3%)	1,11 (0,28; 4,35), p = 0,8797	0,00 (-0,04; 0,04), p = 0,8800
CALIMA	6/117 (5%)	3/122 (2%)	2,09 (0,53; 8,15), p = 0,2904	0,03 (-0,02; 0,08), p = 0,2808
≥ 300 kom/µl				
SIROCCO	9/277 (3%)	7/267 (3%)	1,24 (0,47; 3,28), p = 0,6657	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,6644
CALIMA	7/250 (3%)	13/248 (5%)	0,53 (0,22; 1,32), p = 0,1730	-0,02 (-0,06; 0,01), p = 0,1649
Populacja bezpieczeństwa				

Badanie	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
SIROCCO	13/403 (3%)	11/407 (3%)	1,19 (0,54; 2,63), p = 0,6611	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,6608
CALIMA	13/438 (3%)	17/440 (4%)	0,77 (0,38; 1,56), p = 0,4666	-0,01 (-0,03; 0,02), p = 0,4649

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 236. AEs związane z nadwrażliwością w opinii badacza (*causally related*), badanie *SIROCCO* (*Blecker 2016*).

AEs	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
< 300 kom/µl				
ogółem	0/126 (0%)	1/140 (< 1%)	0,37 (0,02; 9,00), p = 0,5416	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,4868
pokrzywka	0/126 (0%)	1/140 (< 1%)	0,37 (0,02; 9,00), p = 0,5416	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,4868
alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń krwionośnych	0/126 (0%)	0/140 (0%)	1,11 (0,02; 55,54), p = 0,9582	0,00 (-0,01; 0,01), p = 1,0000
≥ 300 kom/µl				
ogółem	2/277 (< 1%)	1/267 (< 1%)	1,93 (0,18; 21,14), p = 0,5911	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,5820
pokrzywka	1/277 (< 1%)	1/267 (< 1%)	0,96 (0,06; 15,33), p = 0,9792	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9792
alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń krwionośnych	1/277 (< 1%)	0/267 (0%)	2,89 (0,12; 70,68), p = 0,5149	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,4811
Populacja bezpieczeństwa				
ogółem	2/403 (< 1%)	2/407 (< 1%)	1,01 (0,14; 7,13), p = 0,9921	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9921
pokrzywka	1/403 (< 1%)	2/407 (< 1%)	0,50 (0,05; 5,55), p = 0,5763	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,5681
alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń krwionośnych	1/403 (< 1%)	0/407 (0%)	3,03 (0,12; 74,15), p = 0,4969	0,00 (0,00; 0,01), p = 0,4767

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 237. AEs związane z nadwrażliwością, powiązane z leczeniem, badanie *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
< 300 kom/µl			
2/117 (2%)	0/122 (0%)	5,21 (0,25; 107,42), p = 0,2849	0,02 (-0,01; 0,05), p = 0,2367

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥ 300 kom/µl			
0/250 (0%)	2/248 (< 1%)	0,20 (0,01; 4,11), p = 0,2957	-0,01 (-0,02; 0,01), p = 0,2436
Populacja bezpieczeństwa			
2/438 (< 1%)	2/440 (< 1%)	1,00 (0,14; 7,10), p = 0,9964	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9964

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 238. AEs związane z nadwrażliwością, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*).

SAE	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Populacja bezpieczeństwa				
ogółem	1/72 (1%)	1/75 (1%)	1,04 (0,07; 16,34), p = 0,9768	0,00 (-0,04; 0,04), p = 0,9768
pokrzywka	0/72 (0%)	1/75 (1%)	0,35 (0,01; 8,38), p = 0,5148	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4746

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

17.1.2.7.10 Immunogenność

Tabela 239. Immunogenność, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*).

Immunogenność	Badanie	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
populacja bezpieczeństwa					
dowolny wynik dodatni[1]	*SIROCCO*	47/403 (12%)	21/407 (5%)	**2,26 (1,38; 3,71) p = 0,0013**	**0,07 (0,03; 0,10) NNH = 16 (10; 37) p = 0,0008**
	CALIMA	63/438 (14%)	13/440 (3%)	**4,87 (2,72; 8,71) p < 0,0001**	**0,11 (0,08; 0,15) NNH = 9 (7; 13) p < 0,0001**
wynik dodatni w trakcie trwania badania u pacjentów, u których wyjściowo uzyskiwano wynik ujemny lub brak wyniku[2]	*SIROCCO*	39/403 (10%)	10/407 (3%)	**3,94 (1,99; 7,78) p < 0,0001**	**0,07 (0,04; 0,10) NNH = 14 (10; 26) p < 0,0001**
	CALIMA	55/438 (13%)	8/440 (2 %)	**6,91 (3,33; 14,33) p < 0,0001**	**0,11 (0,07; 0,14) NNH = 10 (8; 14) p < 0,0001**
wynik dodatni, wykazujący obecność	*SIROCCO*	23/403 (6%)	16/407 (4%)	1,45 (0,78; 2,71) p = 0,2409	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2378

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Immunogenność	Badanie	BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
przeciwciał trwałych (*antibody–persistent-positive*)[2]	*CALIMA*	44/438 (10%)	7/440 (2%)	6,31 (2,88; 13,86) p < 0,0001	0,08 (0,05; 0,12) NNH = 12 (9; 19) p < 0,0001
wynik przejściowo dodatni (*antibody–transient-positive*)[2]	*SIROCCO*	18/403 (5%)	4/407 (1%)	4,54 (1,55; 13,31) p = 0,0058	0,03 (0,01; 0,06) NNH = 29 (18; 80) p = 0,0022
	CALIMA	16/438 (4%)	6/440 (1%)	2,68 (1,06; 6,78) p = 0,0376	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 44 (23; 445) p = 0,0297
wynik dodatni, wykazujący obecność przeciwciał neutralizujących (*antibody–neutralizing-positive*)[1]	*SIROCCO*	31/403 (8%)	11/407 (3%)	2,85 (1,45; 5,58) p = 0,0024	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 21 (13; 52) p = 0,0013
	CALIMA	44/438 (10%)	8/440 (2%)	5,53 (2,63; 11,60) p < 0,0001	0,08 (0,05; 0,11) NNH = 13 (9; 20) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
1 ocena na podstawie chorych z jakimkolwiek dostępnym wynikiem testu na obecność przeciwciał;
2 oceniane u pacjentów z ≥ 1 dostępnym wynikiem testu przeprowadzonego po rozpoczęciu badania.

17.1.3 Ocena długookresowa: faza wydłużona badań podstawowych – próba BORA

17.1.3.1 Ocena zaostrzeń astmy

17.1.3.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy

Tabela 240. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
N	171	93	264
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	59 (35%)	42 (45%)	101 (38%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,74 (0,62; 0,88)	0,80 (0,64; 1,00)	0,76 (0,66; 0,87)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,7 (1,8)	0,8 (1,3)	0,8 (1,6)
≥ 300 komórek/µl			
N	347	172	519
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	89 (26%)	56 (33%)	145 (28%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,48 (0,42; 0,56)	0,53 (0,43; 0,65)	0,50 (0,44; 0,56)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,5 (1,1)	0,5 (1,0)	0,5 (1,1)

17.1.3.1.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadząca do wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym

Tabela 241. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzącej do wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
N	171	93	264
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	5 (3%)	3 (3%)	8 (3%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,03 (0,01; 0,07)	0,04 (0,02; 0,11)	0,03 (0,02; 0,07)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)	0,0 (0,2)
≥ 300 komórek/µl			

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	Łącznie
N	347	172	519
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	7 (2%)	5 (3%)	12 (2%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,03 (0,02; 0,05)	0,03 (0,02; 0,08)	0,03 (0,02; 0,05)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,0 (0,3)	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)

17.1.3.1.3 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji

Tabela 242. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzącej do hospitalizacji, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
N	171	93	264
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	9 (5%)	7 (8%)	16 (6%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,05 (0,03; 0,10)	0,09 (0,04; 0,17)	0,06 (0,04; 0,10)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,1 (0,2)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)
≥ 300 komórek/µl			
N	347	172	519
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	11 (3%)	7 (4%)	18 (3%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,05 (0,03; 0,07)	0,04 (0,02; 0,08)	0,04 (0,03; 0,07)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,0 (0,3)	0,0 (0,2)	0,0 (0,3)

17.1.3.2 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela

Tabela 243. Zmiany w FEV_1 po 48 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa FEV_1, średnia (SD)	1,835 (0,721) N = 171	1,709 (0,733) N = 93	1,790 (0,726) N = 264
Wartość końcowa FEV_1, średnia (SD)	1,853 (0,691) N = 150	1,771 (0,786) N = 83	1,824 (0,725) N = 233

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	Łącznie
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	0,016 (0,332), (-0,037; 0,069)	0,017 (0,514), (-0,094;0,127)	0,016 (0,405), (-0,036; 0,068)
≥ 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa FEV_1, średnia (SD)	2,012 (0,680) N = 347	1,990 (0,811) N = 172	2,005 (0,725) N = 519
Wartość końcowa FEV_1, średnia (SD)	1,992 (0,706) N = 308	2,142 (0,791) N = 150	2,041 (0,738) N = 458
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	-0,011 (0,323), (-0,047; 0,025)	0,129 (0,449), (0,057; 0,200)	0,035 (0,374), (0,001; 0,069)

Tabela 244. Zmiany w FEV_1 po 56 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa FEV_1, średnia (SD)	1,835 (0,721) N = 171	1,709 (0,733) N = 93	1,790 (0,726) N = 264
Wartość końcowa FEV_1, średnia (SD)	1,786 (0,692) N = 147	1,687 (0,710) N = 79	1,751 (0,698) N = 226
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	-0,021 (0,376), (-0,081; 0,040)	-0,011 (0,280), (-0,073; 0,051)	-0,017 (0,345), (-0,062; 0,028)
≥ 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa FEV_1, średnia (SD)	2,012 (0,680) N = 347	1,990 (0,811) N = 172	2,005 (0,725) N = 519
Wartość końcowa FEV_1, średnia (SD)	1,963 (0,670) N = 297	2,050 (0,785) N = 142	1,991 (0,710) N = 439
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	-0,006 (0,295), (-0,039; 0,028)	0,131 (0,422), (0,061; 0,200)	0,038 (0,346), (0,006;0,071)

17.1.3.3 ACQ-6

Tabela 245. Zmiany wyniku ACQ-6 po 48 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa ACQ-6, średnia (SD)	1,77 (1,10) N = 171	1,94 (1,17) N = 92	1,83 (1,13) N = 263

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	Łącznie
Wartość końcowa ACQ-6, średnia (SD)	1,58 (1,16) N = 157	1,90 (1,13) N = 83	1,69 (1,16) N = 240
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	-0,19 (0,91), (-0,33;-0,05)	-0,04 (0,87), (-0,23; 0,14)	-0,14 (0,90), (-0,25;-0,03)
≥ 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa ACQ-6, średnia (SD)	1,34 (1,14) N = 346	1,49 (1,18) N = 172	1,39 (1,16) N = 518
Wartość końcowa ACQ-6, średnia (SD)	1,32 (1,06) N = 320	1,26 (1,07) N = 158	1,30 (1,06) N = 478
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	0,01 (0,89), (-0,09; 0,10)	-0,27 (0,94), (-0,42;-0,13)	-0,09 (0,92), (-0,17; 0,00)

Tabela 246. Zmiany wyniku ACQ-6 po 56 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa ACQ-6, średnia (SD)	1,77 (1,10) N = 171	1,94 (1,17) N = 92	1,83 (1,13) N = 263
Wartość końcowa ACQ-6, średnia (SD)	1,59 (1,08) N = 149	1,81 (1,07) N = 79	1,67 (1,08) N = 228
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	-0,16 (0,90), (-0,31;-0,02)	-0,12 (0,80), (-0,29; 0,06)	-0,15 (0,86), (-0,26;-0,03)
≥ 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa ACQ-6, średnia (SD)	1,34 (1,14) N = 346	1,49 (1,18) N = 172	1,39 (1,16) N = 518
Wartość końcowa ACQ-6, średnia (SD)	1,30 (1,03) N = 299	1,36 (1,14) N = 92	1,32 (1,07) N = 263
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	-0,04 (0,83), (-0,14; 0,05)	-0,20 (1,04), (-0,37;-0,03)	-0,09 (0,91), (-0,18;-0,01)

17.1.3.4 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ

Tabela 247. Zmiany wyniku kwestionariusza AQLQ po 48 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	Łącznie
Wartość wyjściowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	4,97 (1,18) N = 171	4,78 (1,18) N = 92	4,91 (1,18) N = 263
Wartość końcowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,16 (1,24) N = 155	4,82 (1,12) N = 83	5,04 (1,20) N = 238
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	0,16 (0,84), (0,02; 0,29)	0,04 (1,00), (-0,18; 0,25)	0,12 (0,90), (0,00; 0,23)
≥ 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,39 (1,19) N = 346	5,28 (1,32) N = 172	5,36 (1,23) N = 518
Wartość końcowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,41 (1,18) N = 317	5,44 (1,30) N = 157	5,42 (1,22) N = 474
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	-0,00 (0,90), (-0,10; 0,10)	0,19 (0,95), (0,04; 0,34)	0,06 (0,92), (-0,02; 0,15)

Tabela 248. Zmiany wyniku kwestionariusza AQLQ po 56 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*).

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	Łącznie
< 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	4,97 (1,18) N = 171	4,78 (1,18) N = 92	4,91 (1,18) N = 263
Wartość końcowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,12 (1,13) N = 148	4,81 (1,15) N = 79	5,01 (1,15) N = 227
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	0,11 (0,84), (-0,02; 0,25)	0,03 (0,89), (-0,16; 0,23)	0,09 (0,85), (-0,03; 0,20)
≥ 300 komórek/µl			
Wartość wyjściowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,39 (1,19) N = 346	5,28 (1,32) N = 172	5,36 (1,23) N = 518
Wartość końcowa kwestionariusza AQLQ, średnia (SD)	5,42 (1,16) N = 297	5,42 (1,22) N = 146	5,42 (1,18) N = 443
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), (95% CI)	0,02 (0,80), (-0,07; 0,11)	0,21 (0,98), (0,05; 0,37)	0,08 (0,87), (0,00; 0,16)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

17.1.3.5 Ocena użycia doustnych kortykosteroidów

Tabela 249. Liczba oraz odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem dawki OCS w trakcie fazy wydłużonej *BORA* (publikacja *Bourdin 2019*).

Punkt końcowy	*ZONDA/BORA* (*Bourdin 2019*) BEN Q4W + SoC
≥ 150 komórek/µl	
Na końcu fazy głównej badania *ZONDA* (N = 67)	
Liczba chorych z ≥ 90% redukcją, n (%)	24 (35,8%)
Liczba chorych z ≥ 75% redukcją, n (%)	38 (56,7%)
Liczba chorych z ≥ 50% redukcją, n (%)	49 (73,1%)
Liczba chorych z > 0% redukcją, n (%)	58 (86,6%)
Liczba chorych ze wzrostem dawki lub brakiem zmiany, n (%)	9 (13,4%)
Tydzień 12 fazy wydłużonej (N = 67)	
Liczba chorych z ≥ 90% redukcją, n (%)	23 (34,3%)
Liczba chorych z ≥ 75% redukcją, n (%)	35 (52,2%)
Liczba chorych z ≥ 50% redukcją, n (%)	51 (76,1%)
Liczba chorych z > 0% redukcją, n (%)	57 (85,1%)
Liczba chorych ze wzrostem dawki lub brakiem zmiany, n (%)	10 (14,9%)
Tydzień 24 fazy wydłużonej (N = 55)	
Liczba chorych z ≥ 90% redukcją, n (%)	22 (40,0%)
Liczba chorych z ≥ 75% redukcją, n (%)	33 (60,0%)
Liczba chorych z ≥ 50% redukcją, n (%)	42 (76,4%)
Liczba chorych z > 0% redukcją, n (%)	46 (83,6%)
Liczba chorych ze wzrostem dawki lub brakiem zmiany, n (%)	9 (16,4%)
Tydzień 56 fazy wydłużonej (N = 26)^	
Liczba chorych z ≥ 90% redukcją, n (%)	11 (42,3%)
Liczba chorych z ≥ 75% redukcją, n (%)	18 (69,2%)
Liczba chorych z ≥ 50% redukcją, n (%)	20 (76,9%)
Liczba chorych z > 0% redukcją, n (%)	22 (84,6%)
Liczba chorych ze wzrostem dawki lub brakiem zmiany, n (%)	4 (15,4%)

^ zmniejszenie liczby pacjentów w 56 tygodniu był spowodowany przede wszystkim przejściem pacjentów do badania *MELTEMI* – oddzielnej próby otwartej (obecnie w toku), oceniającej bezpieczeństwo w okresie 130 tygodni.

17.1.3.6 Bezpieczeństwo

17.1.3.6.1 Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem

Tabela 250. Jakiekolwiek AEs oraz poszczególne AEs odnotowane u >5% pacjentów w każdej z grup, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

AEs		BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa			
ogółem		364/518 (70%)	181/265 (68%)
poszczególne AEs odnotowane u >5% pacjentów w każdej z grup	wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych	78/518 (15%)	36/265 (14%)
	astma	49/518 (9%)	27/265 (10%)
	zakażenia górnych dróg oddechowych	30/518 (6%)	21/265 (8%)
	zapalenie oskrzeli	26/518 (5%)	18/265 (7%)
	ból głowy	25/518 (5%)	13/265 (5%)
	ostre zapalenie zatok	18/518 (3%)	9/265 (3%)

17.1.3.6.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

Tabela 251. Jakiekolwiek AEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa	
10/518 (2%)	8/265 (3%)

17.1.3.6.3 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

Tabela 252. Poszczególne SAEs, odnotowane u >1% pacjentów w każdej z grup, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

SAEs		BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa			
ogółem		58/518 (11%)	29/265 (11%)
raportowane u >1% pacjentów w każdej z grup	pogorszenie astmy (*worsening asthma*)	19/518 (4%)	10/265 (4%)
	zapalenie płuc	1/518 (< 1%)	1/265 (< 1%)

SAEs		BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)
	zapalenie płuc wywołane przez zakażenia bakteryjne	1/518 (< 1%)	0/265 (0%)
	grypa	1/518 (< 1%)	1/265 (< 1%)
	udar niedokrwienny	0/518 (0%)	0/265 (0%)
SAEs powiązane z zakażeniami		7/518 (1%)	4/265 (2%)

17.1.3.6.4 SAEs związane z leczeniem

Tabela 253. SAEs związane z leczeniem, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%*)	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%*)
populacja bezpieczeństwa	
1/518 (0,2%)	3/265 (1,1%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

17.1.3.6.5 AEs prowadzące do zgonu

Tabela 254. AEs prowadzące do zgonu, badanie *BORA.*

BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa	
1/518 (< 1%)	3/265 (1%)

17.1.3.6.6 Reakcje w miejscu podania

Tabela 255. Reakcje w miejscu podania, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa	
8/518 (2%)	6/265 (2%)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

17.1.3.6.7 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością

Tabela 256. Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa	
12/518 (2%)	7/265 (3%)

Tabela 257. Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością w opinii badacza, badanie *BORA* (*Busse 2018*).

AEs	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa		
ogółem	1/518 (< 1%)	0/265 (0%)
pokrzywka	0/518 (0%)	0/265 (0%)
reakcja anafilaktyczna	1/518 (< 1%)	0/265 (0%)

17.1.3.6.8 Immunogenność

Tabela 258. Immunogenność benralizumabu, badanie *BORA*.

Wynik testu na obecność przeciwciał	BEN Q4W + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)	PBO + SoC/BEN Q4W + SoC, n/N (%)
Q8W		
dowolny wynik dodatni testów na obecność przeciwciał[1]	39/518 (8%)	41/265 (15%)
wynik dodatni w trakcie trwania badania u pacjentów, u których wyjściowo uzyskiwano wynik ujemny lub brak wyniku[2]	12/518 (2%)	36/265 (14%)
nowo uzyskany wynik dodatni w trakcie trwania badania u pacjentów, u których wyjściowo uzyskiwano wynik ujemny lub brak wyniku (*newly anti-drug antibody–persistent positive*)[3,4]	6/518 (1%)	22/265 (8%)
wynik dodatni, wskazujący na obecność przeciwciał trwałych (*anti-drug antibody–persistent-positive*)[3,5]	20/518 (4%)	1/265 (< 1%)
wynik przejściowo dodatni (*anti-drug antibody–transient-positive*)[2,6]	8/518 (2%)	14/265 (5%)
wynik dodatni, wykazujący obecność przeciwciał neutralizujących (*anti-drug antibody–neutralizing-positive*)[1]	25/518 (5%)	32/265 (12%)

1 ocena na podstawie chorych z jakimkolwiek dostępnym wynikiem testu na obecność przeciwciał;
2 oceniane u pacjentów z ≥ 1 dostępnym wynikiem testu przeprowadzonego po rozpoczęciu badania;
3 oceniane u pacjentów z dostępnym wynikiem wyjściowym i ≥ 1 wynikiem testu przeprowadzonego po rozpoczęciu badania;
4 nowo uzyskany wynik dodatni u pacjenta definiowano jako wynik ujemny w ocenie wyjściowej oraz wynik dodatni w następnych ≥ 2 ocenach (z przerwą pomiędzy pierwszą i ostatnią oceną, w których stwierdzono wynik dodatni ≥ 16 tygodni) lub wynik dodatni w ostatniej przeprowadzonej ocenie;
5 stały wynik dodatni (*stable anti-drug antibody–persistent-positive*) definiowano u pacjentów, u których otrzymano wynik dodatni w ocenie wyjściowej oraz w ≥ 2 ocenach po rozpoczęciu badania (z przerwą pomiędzy pierwszą i ostatnią oceną, w których stwierdzono wynik dodatni ≥ 16 tygodni);
6 wynik przejściowo dodatni definiowano u pacjentów z uzyskanym ≥ 1 wynikiem dodatnim po rozpoczęciu badania, którzy nie spełnili warunków zakwalifikowania do chorych z nowo uzyskanym wynikiem dodatnim na obecność przeciwciał trwałych lub pacjentów z wynikiem dodatnim, wskazującym na stałą obecność przeciwciał trwałych.

17.1.4 Ocena długookresowa: analizy zintegrowane badań podstawowych i fazy wydłużonej

17.1.4.1 Ocena zaostrzeń astmy

17.1.4.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy

Tabela 259. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019, Bourdin 2019*).

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC
≥ 150 komórek/µl	
N	67
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	bd.
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,77 (*ZONDA* EOT), 0,56 (*BORA* EOT)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	bd.
< 300 komórek/µl	
N	165
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	85 (52%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,80 (0,71; 0,90)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	1,6 (3,1)
≥ 300 komórek/µl	
N	323
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	152 (47%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,65 (0,59; 0,71)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	1,3 (2,3)

17.1.4.1.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadząca do wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacji

Tabela 260. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do wizyty na SOR lub hospitalizacji, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019, Bourdin 2019*).

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC
< 300 komórek/µl	
N	165
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	26 (16%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,11 (0,08; 0,15)

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,2 (0,6)
≥ 300 komórek/µl	
N	323
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	39 (12%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,10 (0,08; 0,13)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,2 (0,7)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

17.1.4.1.3 Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji

Tabela 261. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*).

Oceniany parametr	BEN Q4W + SoC
< 300 komórek/µl	
N	165
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	20 (12%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,08 (0,05, 0,11)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,2 (0,4)
≥ 350 komórek/µl	
N	323
≥ 1 zaostrzenie, n (%)	18 (6%)
Roczna częstość zaostrzeń (95% CI)	0,05 (0,03; 0,07)
Liczba zaostrzeń na pacjenta, średnia (SD)	0,1 (0,5)

17.1.4.2 Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela

Tabela 262. Zmiany w FEV_1 w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*).

Oceniany parametr	N	BEN Q4W + SoC
< 300 komórek/µl		
Średnia wyjściowa wartość FEV_1 (SD) [l]	163	1,668 (0,556)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej na końcu leczenia fazy głównej badań (SD) [l]	158	0,158 (0,433)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 56 tyg. fazy wydłużonej (SD) [l]	139	0,128 (0,449)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Oceniany parametr	N	BEN Q4W + SoC
≥ 300 komórek/µl		
Średnia wyjściowa wartość FEV_1 (SD) [l]	323	1,703 (0,555)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej na końcu leczenia fazy głównej badań (SD) [l]	313	0,328 (0,449)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 56 tyg. fazy wydłużonej (SD) [l]	279	0,310 (0,481)

17.1.4.3 ACQ-6

Tabela 263. Zmiany wyniku ACQ-6 w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*).

Oceniany parametr	N	BEN Q4W + SoC
< 300 komórek/µl		
Średni wyjściowy wynik ACQ-6 (SD)	165	2,75 (0,94)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej na końcu leczenia fazy głównej badań (SD)	165	-1,04 (1,18)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 56 tyg. fazy wydłużonej (SD)	143	-1,15 (1,08)
≥ 300 komórek/µl		
Średni wyjściowy wynik ACQ-6 (SD)	323	2,73 (0,91)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej na końcu leczenia fazy głównej badań (SD)	322	-1,36 (1,16)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 56 tyg. fazy wydłużonej (SD)	280	-1,43 (1,13)

17.1.4.4 Ocena jakości życia – kwestionariusz AQLQ

Tabela 264. Zmiany wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*).

Oceniany parametr	N	BEN Q4W + SoC
< 300 komórek/µl		
Średni wyjściowy wynik AQLQ (SD)	161	4,01 (0,93)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej na końcu leczenia fazy głównej badań (SD)	161	1,01 (1,16)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 56 tyg. fazy wydłużonej (SD)	139	1,12 (1,07)
≥ 300 komórek/µl		
Średni wyjściowy wynik AQLQ (SD)	314	3,96 (0,98),

Oceniany parametr	N	BEN Q4W + SoC
Średnia zmiana od wartości wyjściowej na końcu leczenia fazy głównej badań (SD)	314	1,41 (1,16)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 56 tyg. fazy wydłużonej (SD)	271	1,48 (1,20)

17.1.4.5 Ocena użycia doustnych kortykosteroidów

Tabela 265. Ocena dawkowania OCS – 1,5-roczny okres zintegrowanej analizy badań *ZONDA* i *BORA* (*Bourdin 2019*).

Punkt końcowy	1,5-roczny okres zintegrowanej analizy (*ZONDA* i *BORA*) BEN Q4W + SoC
Średnia roczna skumulowana dawka OCS	3,11
Średnia roczna skumulowana dawka OCS u chorych z wyjściową dawką OCS ≤ 12,5 mg/dzień	1,37 (n = 37)
Średnia roczna skumulowana dawka OCS u chorych z wyjściową dawką OCS > 12,5 mg/dzień	5,35 (n = 30)

17.1.4.6 Bezpieczeństwo

17.1.4.6.1 Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem

Tabela 266. AEs ogółem i raportowane u ≥ 5 pacjentów otrzymujących benralizumab, z wyjściową liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *Bourdin 2019.*

AEs		BEN Q4W + SoC, N = 31 Ekspozycja na lek = 48,59	
		n (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 kom/µl)			
ogółem		28 (90,3%)	57,62
poszczególne AEs raportowane u ≥ 5 pacjentów otrzymujących benralizumab	wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych	10 (32,3%)	20,58
	zapalenie oskrzeli	5 (16,1%)	10,29
	zapalenie zatok	5 (16,1%)	10,29
	bakteryjne zapalenie oskrzeli	3 (9,7%)	6,17
	zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (3,2%)	20,60
	zaostrzenie objawów astmy	4 (12,9%)	8,23
	ból stawów	4 (12,9%)	8,23
	ból głowy	1 (3,2%)	2,06

Tabela 267. Jakiekolwiek AEs, raportowane u pacjentów otrzymujących benralizumab, z wyjściową liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *Bourdin 2019.*

Analiza FAS, BEN Q4W + SoC				Analiza APS, BEN Q4W + SoC			
ZONDA		Faza wydłużona^		*ZONDA*		Faza wydłużona^	
Ekspozycja na lek = 17,11		Ekspozycja na lek = 31,48		Ekspozycja na lek = 37,95		Ekspozycja na lek = 51,73	
n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 kom/µl)							
22/31 (71,0%)	128,55	23/31 (74,2%)	73,07	48/72 (66,7%)	126,48	47/72 (65,3%)	90,86

^ faza wydłużona obejmowała zarówno pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w badaniu *BORA* i terminowo zakończyli w nim udział, jak i tych, którzy zostali włączeni do badania *BORA* i w trakcie jego trwania przeszli do próby *MELTEMI*.

Tabela 268. AEs ogółem i raportowane u ≥ 5% pacjentów otrzymujących benralizumab, badanie *Fitz-Gerald 2019.*

AEs		BEN Q4W + SoC, N =518 Ekspozycja na lek = 1049,97	
		n (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa			
	ogółem	452 (87%)	43,05
poszczególne AEs raportowane u ≥ 5% pacjentów otrzymujących benralizumab	wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych	138 (27%)	13,14
	zakażenie górnych dróg oddechowych	63 (12%)	6,00
	zapalenie oskrzeli	60 (12%)	5,71
	zapalenie zatok	33 (6%)	3,14
	grypa	31 (6%)	2,95
	zapalenie gardła	31 (6%)	2,95
	ostre zapalenie zatok	24 (5%)	2,29
	katar	26 (5%)	2,48

Tabela 269. Jakiekolwiek AEs, raportowane u pacjentów otrzymujących benralizumab, badanie *FitzGerald 2019.*

Analiza FAS, BEN Q4W + SoC				Analiza APS, BEN Q4W + SoC			
Badanie pierwotne^		Faza wydłużona^^		Badanie pierwotne^		Faza wydłużona^^	
Ekspozycja na lek = 529,31		Ekspozycja na lek = 520,66		Ekspozycja na lek = 781,87		Ekspozycja na lek = 602,23	
n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa							
391/518 (76%)	73,87	364/518 (70%)	69,91	603/820 (74%)	77,12	434/820 (53%)	72,07

^ badanie *SIROCCO* lub *CALIMA;*
^^ faza wydłużona obejmowała zarówno pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w badaniu *BORA* i terminowo zakończyli w nim udział, jak i tych, którzy zostali włączeni do badania *BORA* i w trakcie jego trwania przeszli do próby *MELTEMI*.

17.1.4.6.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

Tabela 270 AEs prowadzące do zakończenia leczenia, raportowane u pacjentów otrzymujących benralizumab, z wyjściową liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *Bourdin 2019.*

BEN Q4W + SoC, N = 31 Ekspozycja na lek = 48,59	
n (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 kom/µl)	
1 (3,2%)	2,06

Tabela 271. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *Bourdin 2019.*

Analiza APS, BEN Q4W + SoC			
ZONDA		Faza wydłużona^	
Ekspozycja na lek = 37,95		Ekspozycja na lek = 51,73	
n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 kom/µl)			
0/72 (0,0%)	0	1/72 (1,4%)	1,93

^ faza wydłużona obejmowała zarówno pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w badaniu *BORA* i terminowo zakończyli w nim udział, jak i tych, którzy zostali włączeni do badania *BORA* i w trakcie jego trwania przeszli do próby *MELTEMI*.

Tabela 272 Jakiekolwiek AEs, prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *FitzGerald 2019.*

BEN Q4W + SoC, N = 518 Ekspozycja na lek = 1049,97	
n (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa	
10 (2%)	0,95

Tabela 273. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *FitzGerald 2019.*

Analiza APS			
Badanie pierwotne^ Ekspozycja na lek = 781,87		Faza wydłużona^^ Ekspozycja na lek = 602,23	
n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa			
17/820 (2%)	2,17	10/820 (1%)	1,66

^ badanie *SIROCCO* lub *CALIMA;*
^^ faza wydłużona obejmowała zarówno pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w badaniu *BORA* i terminowo zakończyli w nim udział, jak i tych, którzy zostali włączeni do badania *BORA* i w trakcie jego trwania przeszli do próby *MELTEMI*.

17.1.4.6.3 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

Tabela 274. Poszczególne SAEs, raportowane u ≥ 2 pacjentów w każdej z grup, otrzymujących benralizumab, z wyjściową liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *Bourdin 2019.*

SAEs		BEN Q8W + SoC, N = 31 Ekspozycja na lek = 48,59	
		n (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 kom/µl)			
ogółem		7 (22,6%)	14,41
SAEs raportowane u ≥ 2 pacjentów otrzymujących benralizumab	pogorszenie astmy	2 (6,5%)	4,12
	reakcje w miejscu podania	2 (6,5%)	4,02
	zakażenia	1 (3,2%)	2,06
	nadwrażliwość	1 (3,2%)	2,06

Tabela 275. Jakiekolwiek SAEs, raportowane u pacjentów otrzymujących benralizumab z wyjściową liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *Bourdin 2019.*

Analiza FAS, BEN Q4W + SoC				Analiza APS, BEN Q4W + SoC			
ZONDA Ekspozycja na lek = 17,11		Faza wydłużona^ Ekspozycja na lek = 31,48		*ZONDA* Ekspozycja na lek = 37,95		Faza wydłużona^ Ekspozycja na lek = 51,73	
n (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 kom/µl)							
3/31 (9,7%)	17,53	5/31 (16,1%)	15,88	7/72 (9,7%)	18,45	9/72 (12,5%)	17,40

^ faza wydłużona obejmowała zarówno pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w badaniu *BORA* i terminowo zakończyli w nim udział, jak i tych, którzy zostali włączeni do badania *BORA* i w trakcie jego trwania przeszli do próby *MELTEMI*.

Tabela 276. Poszczególne SAEs, raportowane u ≥ 1% pacjentów otrzymujących benralizumab, badanie *FitzGerald 2019.*

SAEs		BEN Q8W + SoC, N = 518 Ekspozycja na lek = 1049,97	
		n (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa			
ogółem		95 (18%)	9,05
SAEs raportowane u ≥ 1% pacjentów otrzymujących benralizumab	pogorszenie astmy (*worsening asthma*)	36 (7%)	3,43
	polipy nosa	3 (1%)	0,29
	bakteryjne zapalenie płuc	3 (1%)	0,29
	zapalenie płuc	3 (1%)	0,29
	Grypa	3 (1%)	0,29
	zapalenie kości i stawów (*osteoarthritis*)	1 (< 1%)	0,10

Tabela 277. Jakiekolwiek SAEs, badanie *FitzGerald 2019.*

Analiza FAS, BEN Q4W + SoC				Analiza APS, BEN Q4W + SoC			
Badanie pierwotne^ Ekspozycja na lek = 529,31		Faza wydłużona^^ Ekspozycja na lek = 520,66		Badanie pierwotne^ Ekspozycja na lek = 781,87		Faza wydłużona^^ Ekspozycja na lek = 602,23	
n (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa							
52/518 (10%)	9,82	58/518 (11%)	11,14	91/820 (11%)	11,64	67/820 (8%)	11,13

^ badanie *SIROCCO* lub *CALIMA;*
^^ faza wydłużona obejmowała zarówno pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w badaniu *BORA* i terminowo zakończyli w nim udział, jak i tych, którzy zostali włączeni do badania *BORA* i w trakcie jego trwania przeszli do próby *MELTEMI*.

17.1.4.6.4 SAEs związane z leczeniem

W badaniu *FitzGerald 2019* raportowano dane dotyczące łącznie 10 pacjentów przyjmujących benralizumab, niezależnie od schematu leczenia, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane uznane przez badaczy jako prawdopodobnie powiązane z leczeniem. W odniesieniu do pacjentów przyjmujących schemat leczenia BEN Q4W + SoC, były to: reakcja anafilaktyczna, zapalenie wątroby/niewydolność wielonarządowa (MODS, ang. *multiple organ dysfunction syndrome*) u jednego pacjenta, choroba śródmiąższowa płuc oraz omdlenie.

17.1.4.6.5 SAEs związane z zakażeniami

Tabela 278. SAEs powiązane z zakażeniami, badanie *FitzGerald 2019.*

BEN Q8W + SoC, N = 518 Ekspozycja na lek = 1049,97	
n (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa	
16 (3%)	1,52

17.1.4.6.6 AEs prowadzące do zgonu

Tabela 279. AEs prowadzące do zgonu, badanie *FitzGerald 2019.*

BEN Q8W + SoC, N = 518 Ekspozycja na lek = 1049,97	
n (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa	
1 (< 1%)	0,10

Tabela 280. AEs prowadzące do zgonu, badanie *FitzGerald 2019.*

Analiza APS, BEN Q4W + SoC			
Badanie pierwotne^ Ekspozycja na lek = 781,87		Faza wydłużona^^ Ekspozycja na lek = 602,23	
n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat	n/N (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa			
4/820 (1%)	0,51	1/820 (< 1%)	0,17

^ badanie *SIROCCO* lub *CALIMA;*
^^ faza wydłużona obejmowała zarówno pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w badaniu *BORA* i terminowo zakończyli w nim udział, jak i tych, którzy zostali włączeni do badania *BORA* i w trakcie jego trwania przeszli do próby *MELTEMI*.

17.1.4.6.7 Reakcje w miejscu podania

Tabela 281. AEs prowadzące do zgonu, badanie *FitzGerald 2019.*

BEN Q8W + SoC, N = 518 Ekspozycja na lek = 1049,97	
n (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa	
27 (5%)	2,57

17.1.4.6.8 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością

W próbie *Bourdin 2019* autorzy podali, że w trakcie badania *ZONDA* (w analizie APS) odnotowano ciężkie zdarzenie (SAEs) reakcji ogólnoustrojowej związanej z nadwrażliwością. Dane z analizy FAS zamieszczono w tabeli poniżej.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 282 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością, badanie *Bourdin 2019.*

BEN Q4W + SoC, N = 31 Ekspozycja na lek = 48,59	
n (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa (≥ 150 kom/µl)	
1 (3,2%)	2,06

Tabela 283. AEs związane z nadwrażliwością, badanie *FitzGerald 2019.*

BEN Q8W + SoC, N = 518 Ekspozycja na lek = 1049,97	
n (%)	Wskaźnik AEs/100 pacjentolat
populacja bezpieczeństwa	
30 (6%)	2,86

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

17.1.4.6.9 Immunogenność

Tabela 284. Immunogenność benralizumabu, badanie *FitzGerald 2019.*

Wynik testu na obecność przeciwciał		BEN Q4W + SoC, n/N (%)
populacja bezpieczeństwa		
dowolny wynik dodatni testów na obecność przeciwciał[1]		75/518 (15%)
wynik dodatni w trakcie trwania badania u pacjentów, u których wyjściowo uzyskiwano wynik ujemny lub brak wyniku[2]		63/518 (12%)
nowo uzyskany wynik dodatni na obecność przeciwciał trwałych u pacjentów, u których wyjściowo uzyskiwano wynik ujemny lub brak wyniku (*newly anti-drug antibody–persistent positive*)[3, 4]		39/518 (8%)
wynik dodatni, wskazujący na stałą obecność przeciwciał trwałych (*stable anti-drug antibody–persistent-positive*)[3, 5]		24/518 (5%)
wynik przejściowo dodatni (*antibody–transient-positive*) [2, 6]		33/518 (6%)
wynik dodatni, wykazujący obecność przeciwciał neutralizujących (*antibody–neutralizing-positive*)[1]		48/518 (9%)
wynik dodatni uzyskany w trakcie bieżącej wizyty lub wcześniej:	▪ pod koniec pierwotnego badania[7]	71/518 (14%)
	▪ w 56. tygodniu fazy wydłużonej	75/518 (15%)
AER względem wyniku na obecność przeciwciał przeciw lekowi, n, całkowity okres obserwacji (*total follow-up*) [lata], AER (95% CI)	▪ wynik dodatni	75, 152,7 AER = 0,47 (0,37; 0,59)
	▪ wynik ujemny	443, 897,3 AER = 0,71 (0,66; 0,77)

1 ocena na podstawie chorych z jakimkolwiek dostępnym wynikiem testu na obecność przeciwciał;
2 oceniane u pacjentów z ≥ 1 dostępnym wynikiem testu przeprowadzonego po rozpoczęciu badania;
3 oceniane u pacjentów z dostępnym wynikiem wyjściowym i ≥ 1 wynikiem testu przeprowadzonego po rozpoczęciu badania;
4 nowo uzyskany wynik dodatni u pacjenta definiowano jako wynik ujemny w ocenie wyjściowej oraz wynik dodatni w następnych ≥ 2 ocenach (z przerwą pomiędzy pierwszą i ostatnią oceną, w których stwierdzono wynik dodatni ≥ 16 tygodni) lub wynik dodatni w ostatniej przeprowadzonej ocenie;
5 stały wynik dodatni (*stable anti-drug antibody–persistent-positive*) definiowano u pacjentów, u których otrzymano wynik dodatni w ocenie wyjściowej oraz w ≥ 2 ocenach po rozpoczęciu badania (z przerwą pomiędzy pierwszą i ostatnią oceną, w których stwierdzono wynik dodatni ≥ 16 tygodni);
6 wynik przejściowo dodatni definiowano u pacjentów z uzyskanym ≥ 1 wynikiem dodatnim po rozpoczęciu badania, którzy nie spełnili warunków zakwalifikowania do chorych z nowo uzyskanym wynikiem dodatnim na obecność przeciwciał trwałych lub pacjentów z wynikiem dodatnim, wskazującym na stałą obecność przeciwciał trwałych;
7 ocena przeprowadzona w 48. tygodniu badania *SIROCCO* lub 56. Tygodniu próby *CALIMA;*
AER roczna częstość występowania zaostrzeń objawów astmy (*annual asthma exacerbation rate*).

17.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

17.2.1 Narzędzie ROB2

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2020*).

Tabela 285. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a^. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.) 2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.) 2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.1b[&]. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odślepieniem danych do analizy?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.
Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.
^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;
& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 286. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 287. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	**2.2a.**	**2.3a.**	**2.4a.**	**2.5a.**	**-**
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		**2.7a.**		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		**Ocena w części drugiej**		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 288. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 289. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 290. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 291. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

17.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 292. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

^ aby przyznać punkt za odpowiedź „tak", w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

17.2.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 293. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

17.2.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 294. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik ▪ w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji* ▪ w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji* ▪ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ▪ brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik ▪ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji* ▪ dobrani w inny sposób ▪ brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? ▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* ▪ ustrukturyzowany wywiad* ▪ spontaniczne raportowanie ▪ brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania ▪ tak* ▪ nie
Czynniki zakłócające
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Dobór pacjentów
Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 295. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Dobór pacjentów

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- rożne odsetki w obu grupach lub brak opisu

17.2.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do

przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawanymi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak" lub „nie", dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. *„partial yes"*). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie".

Tabela 296. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? *Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?*	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, *guide*), który zawiera wszystkie poniższe:	Składowe dla *partial yes* oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
	wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? *Did the report of the review contain an explicit statement that the review mehods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?*	pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? *Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?*	–	W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenie zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? *Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?*	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z *partial yes* oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? *Did the review authors perform study selection in duplicate?*	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność (≥ 80%‡), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? *Did the review authors perform data extraction in duplicate?*	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami?	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
	Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? *Did the review authors describe the included studies in adequate detail?*	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (*studies design*)	Opisano wszystkie dla *partial yes* oraz wszystkie z poniższych^: szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (*study's setting*) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? *Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?*	**RCTs**	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (*unconcealed allocation*) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla *partial yes* oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (*selection bias*)	Ocena RoB jak dla *partial yes* oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? *Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?*	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? *If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?*	**RCTs**	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		nie-RCT	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych:

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
			przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? *If meta-analysis was performer did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?*	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? *Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?*	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali każdą heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu? *Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?*	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? *If they performer quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?*	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (*publication bias*) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? *Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?*	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;
‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa ≥ 0,80 wskazującego na dużą zgodność ;
^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;
RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) i *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT), a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – ROBINS-I.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanego leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

17.2.6 Kwestionariusz ATC

Kwestionariusz ACT (Asthma Control Test) to narzędzie numeryczne, którego zakres zawiera się pomiędzy 5-25, a wartości wyższe wskazują na lepszą kontrolę choroby. Brak kontroli objawów astmy stwierdza się przy punktacji ACT < 20 (*PTA 2019*, *GINA 2020*). Uzyskanie 20-25 punktów świadczy o dobrej, 16-19 o częściowej, a 5-15 o złej kontroli objawów choroby. Skala zawiera pytania oceniające występowanie 4 objawów lub zużycie leków rozszerzających oskrzela oraz subiektywną ocenę pacjenta dotyczącą kontroli objawów astmy. Minimalna zmiana istotna klinicznie wynosi 3 punkty (MCID = 3) (*GINA 2020*).

Test składa się z 5 pytań, punktowanych na skali numerycznej od 1 do 5, gdzie niższy wynik oznacza większe nasilenie objawów:

- Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni astma powodowała, że mógł/mogła Pan/i zrobić w pracy, szkole bądź w domu mniej niż zwykle?
- Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni miał/a Pan/i duszności?
- Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni objawy astmy (świszczący oddech, kaszel, duszności, ucisk lub ból w klatce piersiowej) budziły Pana/Panią w nocy lub rano, wcześniej niż zazwyczaj?
- Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni używał/a Pan/i lekarstwa w formie inhalatora doraźnego lub nebulizatora (np. Salbutamol/Ventolin)?
- Jak ocenił/a by Pan/i stopień swojego panowania nad astmą w ciągu ostatnich 4 tygodni?

17.2.7 Kwestionariusz ACQ

Kwestionariusz oceniający kontrolę astmy ACQ (z ang. *Asthma Control Questionnaire*), opisany w publikacji *Juniper 1999b*, jest narzędziem służącym do pomiaru zarówno stopnia kontroli choroby, jak również zmian tej kontroli wynikających ze stosowanego leczenia, lub zachodzących spontanicznie. Ocena kontroli choroby opiera się na analizie objawów, ograniczeń codziennej aktywności, a także stopnia zwężenia dróg oddechowych oraz użycia leków służących szybkiej poprawie drożności oddechowej.

Kwestionariusz ACQ składa się z 7 pytań, z których 5 dotyczy objawów choroby, natomiast w dwóch pozostałych ocenia się odsetek należnej wartości FEV_1 oraz dzienne zużycie leków ratunkowych. Chorzy oceniają swoje objawy oraz dzienne zużycie leków ratunkowych w ciągu minionego tygodnia za pomocą siedmiostopniowej skali, gdzie 0 oznacza brak, natomiast 6 – maksymalne natężenie objawów bądź zużycia leków. Wartość należnego odsetka FEV_1 również jest kategoryzowana w skali 0-6 przez lekarza oceniającego chorego. Całkowity wynik kwestionariusza mieści się więc w zakresie punktowym od 0-6, gdzie 0 oznacza najlepszą kontrolę choroby, natomiast 6 – najgorszą. Ogółem, wartości powyżej 1,5 punktu wskazują na brak kontroli (*Juniper 2006*).

W praktyce klinicznej często wykorzystuje się skróconą wersją kwestionariusza ACQ-6, w której pominięto ocenę odsetka należnej wartości FEV_1, ocenianego przez lekarza. Obie wersje kwestionariusza dają mocno skorelowane wyniki (*Harrison 2020, Wyrwich 2011*). Podobnie jak w przypadku pełnej wersji narzędzia, im wyższy wynik kwestionariusza ACQ-6, tym gorsza kontrola astmy. Wyniki kwestionariusza ACQ-6 wynoszące 0,75 lub mniej wskazywały na dobrze kontrolowaną astmę, wyniki od 0,75 do mniej niż 1,5 wskazywały na astmę częściowo kontrolowaną, a wynik 1,5 lub więcej wskazywał na astmę niekontrolowaną. Klinicznie istotna zmiana wyniku kwestionariusza ACQ-6 wynosi 0,5 (MCID = 0,5) (*Harrison 2020*).

17.2.8 Kwestionariusz AQLQ

W badaniach włączonych do niniejszej analizy korzystano z trzech kwestionariuszy: AQLQ (z ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*), standaryzowanej wersji AQLQ oraz mini-AQLQ, będącym skróconą wersją opisywanego kwestionariusza. Wszystkie instrumenty zostały opracowane przez tych samych autorów, i są ze sobą zgodne (*Juniper 1999*, *Juniper 1999a*).

Kwestionariusz AQLQ to zestaw 32 pytań, które można pogrupować w 4 domeny oceniające różne aspekty astmy: ograniczenia aktywności, objawy, funkcjonowanie emocjonalne oraz ekspozycję na

czynniki środowiskowe. Pacjenci ustosunkowują się do zadanego pytania, wybierając jedną z 7 możliwych odpowiedzi (od odpowiedzi typu „zupełnie nie", poprzez „mało", „trochę", „umiarkowanie", „znacznie" do „bardzo" oraz „całkowicie"), odzwierciedlających stopień natężenia analizowanego aspektu astmy, przedstawionych na odpowiedniej karcie. Dostępne są 4 różne rodzaje kart (oznaczone różnymi kolorami: zielona, czerwona, niebieska oraz żółta); każda zawiera nieco zmodyfikowany zestaw odpowiedzi, dzięki czemu można dostosować rodzaj odpowiedzi do kontekstu zadawanego pytania (ale każda z kart zawiera odpowiedzi umożliwiające ustosunkowanie się według 7 stopni przedstawionych powyżej) (*Juniper 1992*).

Pierwsze pięć pytań zadawanych pacjentom dotyczy aktywności pacjentów, które według nich są ograniczone przez chorobę. Pacjent wybiera 5 najważniejszych, jego zdaniem, codziennych aktywności, w których astma najbardziej mu przeszkadza, następnie stopniuje uciążliwość astmy w tych aktywnościach za pomocą 7-stopniowej skali. Pozostałe 27 pytań jest wspólne dla wszystkich pacjentów; w sumie kwestionariusz zawiera 8 pytań oceniających aktywność, 12 oceniających objawy, 5 które odnoszą się do funkcjonowania emocjonalnego oraz 4 związane z narażeniem na czynniki środowiskowe sprzyjające astmie. Każdej z siedmiu odpowiedzi przypisana jest wartość punktowa – od 7 (brak upośledzenia, najlepszy wynik) do 1 (największe upośledzenie, najgorszy wynik), natomiast ogólny wynik jest średnią punktacji ze wszystkich pytań (*Juniper 1992*). Zmiana wyniku o 0,5 punktu jest uznawana za istotną klinicznie (*Pavord 2012*).

W standaryzowanej wersji kwestionariusza AQLQ pięć najczęściej wybieranych przez chorych aktywności jako ograniczane przez astmę, zastąpiono pytaniami pogrupowanymi w następujące kategorie: „wytężona aktywność" (np. ćwiczenia fizyczne, wybieganie po schodach, uprawianie sportu), „umiarkowana aktywność" (np. praca w domu, praca w ogrodzie, zakupy, wchodzenie po schodach), „aktywność społeczna" (np. rozmowa, zabawa z dziećmi/zwierzętami, spotkania towarzyskie), „aktywność zawodowa" i sen. Wynik punktowy tej wersji kwestionariusza oblicza się tak samo jak w przypadku wersji AQLQ (*Juniper 1999a*).

Kwestionariusz mini-AQLQ został opracowany na podstawie opisanego wyżej instrumentu, przez eliminację pytań mających niski wkład do ogólnego wyniku, oraz połączenie niektórych szczegółowych pytań w jedno ogólniejsze; dzięki temu udało się skrócić całkowitą liczbę pytań do 15. Wynik punktowy dla tego kwestionariusza oblicza się jak dla AQLQ, badania wykazały że wyniki obu kwestionariuszy są podobne (r = 0,90), można więc porównywać je ze sobą (*Juniper 1999*).

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Za minimalną, istotną klinicznie zmianę przyjmuje się ≥ 0,5 punktu (*Juniper 1994*).

17.2.9 Kwestionariusz SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire)

Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego został zaprojektowany do pomiarów jakości życia zależnej od zdrowia u pacjentów z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zawiera on 76 pytań przedstawionych w 3 skalach: objawy, aktywność i wpływ na życie, z których oblicza się pojedynczy wynik (niezależny od pacjenta i badania). Poszczególnym odpowiedziom na pytania jest przypisana otrzymana doświadczalnie liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny jakości życia. Wynik całkowity (T, *total*) otrzymany za pomocą SGRQ oraz wyniki dla poszczególnych podskali mogą znajdować się między 0 (najmniejsze upośledzenie jakości życia) a 100 (największe upośledzenie jakości życia). Chory może wypełniać kwestionariusz samodzielnie (*ATS 2009*, *Jones 1991*, *Kuźniar 2000*). Minimalna klinicznie istotna zmiana wynosi 4 jednostki (*Jones 2005*).

17.2.10Kwestionariusz PSIA

Kwestionariusz PSIA (*Predominant Symptom and Impairment Assessment*) został opracowany na potrzeby badania ANDHI jako ocena wpływających objawów i zaburzeń z punktu widzenia pacjenta. Biorąc pod uwagę, że jest to pierwsze zastosowanie oceny PSIA, właściwości pomiarowe nie zostały ustalone. Jako PRO, PSIA ocenił stopień, w jakim stwierdzane przez pacjentów uciążliwe objawy i upośledzenia uległy poprawie w trakcie badania. Na 3 wizycie zindywidualizowany profil objawów i zaburzeń był uszeregowany przez pacjenta pod względem ważności. Pacjentom przedstawiono wcześniej określoną listę 8 głównych objawów i zaburzeń astmy (płytki oddech [*shortness of breath*]), świszczący oddech, kaszel, ucisk w klatce piersiowej, trudności z zasypianiem z powodu astmy, ograniczone typowe codzienne czynności, ograniczone intensywne czynności fizyczne i wrażliwość na warunki środowiskowe). Pacjenci zostali poproszeni o wybranie tych objawów i zaburzeń, które miały istotny wpływ w ciągu ostatniego roku. Następnie pacjenci uszeregowali wybrane objawy lub zaburzenia w kolejności od tych mających największy wpływ lub najwyżej sklasyfikowanych (1) do takich o najmniejszym wpływie (8). Kwestionariusz PSIA był następnie zindywidualizowany dla każdego pacjenta na podstawie najwyżej ocenianych objawów i zaburzeń oraz wypełniany przez cały czas trwania badania. Pacjenci zostali poproszeni o zgłaszanie nasilenia objawów lub zaburzeń w ciągu ostatnich 7 dni na zindywidualizowanym PSIA przy użyciu 11-punktowej numerycznej skali ocen od 0 (nie doświadczyli) do 10 (najgorsze, jakie mogę sobie wyobrazić). Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów, zaburzenie bądź upośledzenie czynności (*Harrison 2020*).

17.2.11Kwestionariusz SNOT-22

Kwestionariusz SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) służy do oceny objawów zatokowo-nosowych, w którym niższe wyniki oznaczają mniejsze nasilenie objawów. Kwestionariusz składa się z oceny 22 objawów (w tym kichania, kataru, kaszlu, zatkanych uszu, zawrotów głowy czy bólu ucha bądź smutku i zakłopotania), które trzeba ocenić w skali 0-5, gdzie 0 oznacza brak problemów z danym objawem a 5 wskazuje na maksymalne problemy. Za zmianę istotną klinicznie (MCID) przyjmuje się zmianę o przynajmniej 8,9 punktów (MCID = 8,9) (*Harrison 2020*).

17.2.12Skale CGI-C i PGI-C

Skale CGI-C i PGI-C (*Clinician Global Impression of Change* i *Patient Global Impression of Change*) to skale ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie odpowiednio lekarza i pacjenta. Porównuje się w nich

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

aktualny stan chorego z wynikiem wyjściowym przy użyciu 7-stopniowej skali: 1 – bardzo mocno poprawiony (*very much improved*), 2 – znacznie poprawiony (*much improved*), 3 – minimalnie poprawiony, 4 – bez zmian, 5 – minimalnie pogorszony, 6 – znacznie pogorszony i 7 – bardzo mocno pogorszony (*Harrison 2020*).

17.3 Ocena analizowanych badań według narzędzia ROB 2

17.3.1 Ocena badania *CALIMA*

Tabela 297 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania rocznej częstości zaostrzeń astmy w badaniu *CALIMA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*FitzGerald 2016*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		*CALIMA*
Oceniane porównanie		BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC
Oceniany punkt końcowy		Roczna częstość zaostrzeń astmy
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Iloraz częstości = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,86), p < 0,001
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku < 18 lat) przy użyciu interaktywnego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto sieciowego interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Badanie ukończyło 402/440 (91,4%) pacjentów z grupy PBO + SoC i 390/441 (88,4%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC. Przepływu chorych nie zaprezentowano dla podgrupy pacjentów z liczbą eozynofili we krwi < 300/µl.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Tak	Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości były zgodne z analizą główną.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zaostrzenie astmy zostało odpowiednio zdefiniowane w protokole badania.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego nie różnił się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ostatnia poprawka do protokołu została wprowadzona 16 marca 2015 r., a badanie zakończono w marcu 2016 r.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru punktu końcowego dokonywano za pomocą jednej metody.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Prowadzono tylko jedną analizę punktu końcowego.
Ogółem		
	Średnie	

Tabela 298 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania zmiany wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela w badaniu *CALIMA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*FitzGerald 2016*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		*CALIMA*
Oceniane porównanie		BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC
Oceniany punkt końcowy		Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Różnica średnich zmian = -0,015 (95% CI: -0,127; 0,096), p = 0,7863
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP		ITT

Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku < 18 lat) przy użyciu interaktywnego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto sieciowego interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów z dostępnym wynikiem oceny wyjściowej oraz co najmniej jednym późniejszym (116/122 pacjentów z grupy PBO + SoC oraz 121/125 z grupy BEN Q8W + SoC).
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	W 56. tygodniu badania ocenionych było 99/122 (81,1%) pacjentów z grupy PBO + SoC oraz 98/121 (81,0%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Tak	Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości były zgodne z analizą główną.

3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano odpowiednią metodę badania spirometrycznego opisaną w protokole badania.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego nie różnił się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ostatnia poprawka do protokołu została wprowadzona 16 marca 2015 r., a badanie zakończono w marcu 2016 r.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru punktu końcowego dokonywano za pomocą jednej metody.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Prowadzono tylko jedną analizę punktu końcowego.
Ogółem		
Średnie		

Tabela 299 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania łącznego wyniku oceny objawów astmy w badaniu *CALIMA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*FitzGerald 2016*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]	

Nazwa badania		CALIMA
Oceniane porównanie		BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC
Oceniany punkt końcowy		Łączny wynik oceny objawów astmy
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Różnica średnich zmian = 0,01 (95% CI: -0,28; 0,29), p = 0,9663
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku < 18 lat) przy użyciu interaktywnego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto sieciowego interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów z dostępnym wynikiem oceny wyjściowej oraz co najmniej jednym późniejszym (122/122 pacjentów z grupy PBO + SoC oraz 124/125 z grupy BEN Q8W + SoC).

2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	W 56. tygodniu badania ocenionych było 89/122 (73,0%) pacjentów z grupy PBO + SoC oraz 85/124 (68,5%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Tak	Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości były zgodne z analizą główną.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Punkt końcowy został właściwie zdefiniowany w protokole badania.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego nie różnił się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ostatnia poprawka do protokołu została wprowadzona 16 marca 2015 r., a badanie zakończono w marcu 2016 r.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru punktu końcowego dokonywano za pomocą jednej metody.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego	Nie	Prowadzono tylko jedną analizę punktu końcowego.

wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?		
Ogółem		
Średnie		

Tabela 300 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa w badaniu *CALIMA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*FitzGerald 2016*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		*CALIMA*
Oceniane porównanie		BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC
Oceniany punkt końcowy		Częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		RR = 0,94 (95% CI: 0,84; 1,07), p = 0,3672
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku < 18 lat) przy użyciu interaktywnego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto sieciowego interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego preparatu (1 pacjent z grupy BEN Q8W + SoC było oceniany w grupie BEN Q4W + SoC ze względu na przyjęcie dodatkowych dawek benralizumabu).
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Badanie ukończyło 402/440 (91,4%) pacjentów z grupy PBO + SoC i 390/441 (88,4%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC. Przepływu chorych nie zaprezentowano dla podgrupy pacjentów z liczbą eozynofili we krwi < 300/µl.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie zaprezentowano odpowiednich analiz wrażliwości lub analiz uwzględniających poprawkę dla brakujących danych.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Powody nieukończenia badania obejmowały m. in. decyzję pacjenta, utratę z obserwacji i nieokreślone powody (dane dla populacji ogólnej).
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	Proporcja pacjentów, którzy nie ukończyli badania, była podobna między analizowanymi grupami.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Punkt końcowy został właściwie zdefiniowany w protokole badania.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego nie różnił się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ostatnia poprawka do protokołu została wprowadzona 16 marca 2015 r., a badanie zakończono w marcu 2016 r.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru punktu końcowego dokonywano za pomocą jednej metody.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Prowadzono tylko jedną analizę punktu końcowego.
Ogółem		
	Średnie	

17.3.2 Ocena badania *SIROCCO*

Tabela 301 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania rocznej częstości zaostrzeń astmy w badaniu *SIROCCO*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Bleecker 2016*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*SIROCCO*	
Oceniane porównanie	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC	
Oceniany punkt końcowy	Roczna częstość zaostrzeń astmy	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Częstość względna = 0,83 (95% CI: 0,59; 1,16), p = 0,2685	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku < 18 lat) przy użyciu interaktywnego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto sieciowego interaktywnego systemu głosowego

1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Badanie ukończyło 367/407 (90,2%) pacjentów z grupy PBO + SoC i 358/398 (89,9%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC. Przepływu chorych nie zaprezentowano dla podgrupy pacjentów z liczbą eozynofili we krwi < 300/µl.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie zaprezentowano odpowiednich analiz wrażliwości lub analiz uwzględniających poprawkę dla brakujących danych.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Powody nieukończenia badania obejmowały m. in. decyzję pacjenta, utratę z obserwacji i nieokreślone powody (dane dla populacji ogólnej).
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	Proporcja pacjentów, którzy nie ukończyli badania, była podobna między analizowanymi grupami. Przepływu chorych nie zaprezentowano dla podgrupy pacjentów z liczbą eozynofili we krwi < 300/µl.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zaostrzenie astmy zostało odpowiednio zdefiniowane w protokole badania.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego nie różnił się między grupami.

4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ostatnia poprawka do protokołu została wprowadzona 20 marca 2015 r., a badanie zakończono 5 kwietnia 2016 r.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru punktu końcowego dokonywano za pomocą jednej metody.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Prowadzono tylko jedną analizę punktu końcowego.
Ogółem		
Średnie		

Tabela 302 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania zmiany wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela w badaniu *SIROCCO*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Bleecker 2016*)

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		*SIROCCO*
Oceniane porównanie		BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC
Oceniany punkt końcowy		Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Różnica średnich zmian = 0,102 (95% CI: 0,003; 0,208), p = 0,568
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
Proces randomizacji		

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku < 18 lat) przy użyciu interaktywnego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto sieciowego interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów z dostępnym wynikiem oceny wyjściowej oraz co najmniej jednym późniejszym (138/140 pacjentów z grupy PBO + SoC oraz 129/131 z grupy BEN Q8W + SoC).
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	W 48. tygodniu badania ocenionych było 125/138 (90,6%) pacjentów z grupy PBO + SoC oraz 119/129 (92,2%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie zaprezentowano odpowiednich analiz wrażliwości lub analiz uwzględniających poprawkę dla brakujących danych.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Powody nieukończenia badania obejmowały m. in. decyzję pacjenta, utratę z obserwacji i nieokreślone powody (dane dla populacji ogólnej).
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	Proporcja pacjentów, którzy nie ukończyli badania, była podobna między analizowanymi grupami.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano odpowiednią metodę badania spirometrycznego opisaną w protokole badania.

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego nie różnił się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ostatnia poprawka do protokołu została wprowadzona 20 marca 2015 r., a badanie zakończono 5 kwietnia 2016 r.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru punktu końcowego dokonywano za pomocą jednej metody.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Prowadzono tylko jedną analizę punktu końcowego.
Ogółem		
Średnie		

Tabela 303 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania łącznego wyniku oceny objawów astmy w badaniu *SIROCCO*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Bleecker 2016*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		*SIROCCO*
Oceniane porównanie		BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC
Oceniany punkt końcowy		Łączny wynik oceny objawów astmy
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Różnica średnich zmian = -0,29 (95% CI: -0,57; -0,01), p = 0,0431
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
Proces randomizacji		

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku < 18 lat) przy użyciu interaktywnego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto sieciowego interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów z dostępnym wynikiem oceny wyjściowej oraz co najmniej jednym późniejszym (139/140 pacjentów z grupy PBO + SoC oraz 127/131 z grupy BEN Q8W + SoC).
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	W 48. tygodniu badania ocenionych było 99/139 (71,2%) pacjentów z grupy PBO + SoC oraz 91/127 (71,7%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie zaprezentowano odpowiednich analiz wrażliwości lub analiz uwzględniających poprawkę dla brakujących danych.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Powody nieukończenia badania obejmowały m. in. decyzję pacjenta, utratę z obserwacji i nieokreślone powody (dane dla populacji ogólnej).
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	Proporcja pacjentów, którzy nie ukończyli badania, była podobna między analizowanymi grupami.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Punkt końcowy został właściwie zdefiniowany w protokole badania.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego nie różnił się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ostatnia poprawka do protokołu została wprowadzona 20 marca 2015 r., a badanie zakończono 5 kwietnia 2016 r.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru punktu końcowego dokonywano za pomocą jednej metody.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Prowadzono tylko jedną analizę punktu końcowego.
Ogółem		
Średnie		

Tabela 304 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa w badaniu *SIROCCO*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Bleecker 2016*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		*SIROCCO*
Oceniane porównanie		BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC
Oceniany punkt końcowy		Częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		RR = 0,96 (95% CI: 0,84; 1,10), p = 0,6031
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
Proces randomizacji		

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 (1:1 dla pacjentów z Unii Europejskiej w wieku < 18 lat) przy użyciu interaktywnego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto sieciowego interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego preparatu (2 pacjentów z grupy BEN Q8W + SoC było ocenianych w grupie BEN Q4W + SoC ze względu na przyjęcie dodatkowych dawek benralizumabu).
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Badanie ukończyło 367/407 (90,2%) pacjentów z grupy PBO + SoC i 358/398 (89,9%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC. Przepływu chorych nie zaprezentowano dla podgrupy pacjentów z liczbą eozynofili we krwi < 300/µl.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie zaprezentowano odpowiednich analiz wrażliwości lub analiz uwzględniających poprawkę dla brakujących danych.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Powody nieukończenia badania obejmowały m. in. decyzję pacjenta, utratę z obserwacji i nieokreślone powody (dane dla populacji ogólnej).
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	Proporcja pacjentów, którzy nie ukończyli badania, była podobna między analizowanymi grupami. Przepływu chorych nie zaprezentowano dla

		podgrupy pacjentów z liczbą eozynofili we krwi < 300/µl.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Punkt końcowy został właściwie zdefiniowany w protokole badania.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego nie różnił się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ostatnia poprawka do protokołu została wprowadzona 20 marca 2015 r., a badanie zakończono 5 kwietnia 2016 r.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru punktu końcowego dokonywano za pomocą jednej metody.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Prowadzono tylko jedną analizę punktu końcowego.
Ogółem		
Średnie		

17.3.3 Ocena badania *ZONDA*

Tabela 305 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania rocznej częstości zaostrzeń astmy w badaniu *ZONDA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Nair 2017*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		ZONDA
Oceniane porównanie		BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC
Oceniany punkt końcowy		Roczna częstość zaostrzeń astmy
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Częstość względna = 0,30 (95% CI: 0,17; 0,57), p < 0,001

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 przy użyciu interaktywnego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto sieciowego/głosowego interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Badanie ukończyło 72/75 (96,0%) pacjentów z grupy PBO + SoC i 69/73 (94,5%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zaostrzenie astmy (prowadzące do wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacji) zostało odpowiednio zdefiniowane w protokole badania.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego nie różnił się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ostatnia poprawka do protokołu została wprowadzona 10 lutego 2016 r., a badanie zakończono 8 sierpnia 2016 r.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru punktu końcowego dokonywano za pomocą jednej metody.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Prowadzono tylko jedną analizę punktu końcowego.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 306 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania zmiany wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela w badaniu *ZONDA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Nair 2017*)

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	ZONDA	
Oceniane porównanie	BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC	
Oceniany punkt końcowy	Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela	

Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Różnica średnich zmian = 0,112 (95% CI: -0,033; 0,258), p = 0,2685	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 przy użyciu interaktywnego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto sieciowego/głosowego interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Badanie ukończyło 72/75 (96,0%) pacjentów z grupy PBO + SoC i 69/73 (94,5%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano odpowiednią metodę badania spirometrycznego opisaną w protokole badania.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego nie różnił się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ostatnia poprawka do protokołu została wprowadzona 10 lutego 2016 r., a badanie zakończono 8 sierpnia 2016 r.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru punktu końcowego dokonywano za pomocą jednej metody.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Prowadzono tylko jedną analizę punktu końcowego.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 307 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania łącznego wyniku oceny objawów astmy w badaniu *ZONDA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Nair 2017*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		ZONDA
Oceniane porównanie		BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC
Oceniany punkt końcowy		Łączny wynik oceny objawów astmy
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Różnica średnich zmian = -0,18 (95% CI: -0,51; 0,16), p = 0,291

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 przy użyciu interaktywnego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto sieciowego/głosowego interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Badanie ukończyło 72/75 (96,0%) pacjentów z grupy PBO + SoC i 69/73 (94,5%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Punkt końcowy został właściwie zdefiniowany w protokole badania.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego nie różnił się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ostatnia poprawka do protokołu została wprowadzona 10 lutego 2016 r., a badanie zakończono 8 sierpnia 2016 r.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru punktu końcowego dokonywano za pomocą jednej metody.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Prowadzono tylko jedną analizę punktu końcowego.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 308 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów w badaniu *ZONDA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Nair 2017*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		ZONDA
Oceniane porównanie		BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC
Oceniany punkt końcowy		Zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Różnica median: 75,0% (zakres: -50,0%-100,0%) vs 25,0% (zakres: -150,0%-100,0%), p < 0,001

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 przy użyciu interaktywnego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto sieciowego/głosowego interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Badanie ukończyło 72/75 (96,0%) pacjentów z grupy PBO + SoC i 69/73 (94,5%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Punkt końcowy został właściwie zdefiniowany w protokole badania.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego nie różnił się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ostatnia poprawka do protokołu została wprowadzona 10 lutego 2016 r., a badanie zakończono 8 sierpnia 2016 r.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru punktu końcowego dokonywano za pomocą jednej metody.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Prowadzono tylko jedną analizę punktu końcowego.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 309 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa w badaniu *ZONDA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Nair 2017*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		ZONDA
Oceniane porównanie		BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC
Oceniany punkt końcowy		Częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Częstość względna = 0,91 (95% CI: 0,77; 1,08), p = 0,2769
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP		ITT

Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 przy użyciu interaktywnego systemu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto sieciowego/głosowego interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego preparatu (populacja tożsama z populacją ITT).
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Badanie ukończyło 72/75 (96,0%) pacjentów z grupy PBO + SoC i 69/73 (94,5%) chorych z grupy BEN Q8W + SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Punkt końcowy został właściwie zdefiniowany w protokole badania.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego nie różnił się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie zastosowano u pacjentów, badaczy oraz personelu *AstraZeneca* zaangażowanego w badanie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ostatnia poprawka do protokołu została wprowadzona 10 lutego 2016 r., a badanie zakończono 8 sierpnia 2016 r.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru punktu końcowego dokonywano za pomocą jednej metody.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Prowadzono tylko jedną analizę punktu końcowego.
Ogółem		
Niskie		

17.3.1 Ocena badania ANDHI

Tabela 310 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa w badaniu *ANDHI*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		ANDHI
Oceniane porównanie		BEN Q8W vs PBO
Oceniane punkty końcowe		AER, czas do pierwszego zaostrzenia astmy, zmiana wyniku SGRQ, zmiana wyniku ACQ-6, zmiana wyniku SNOT-22, zmiana

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	FEV1, zmiany PEF, punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs), ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Numer randomizacji generowany komputerowo przez internetowy system interaktywny
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono centralnie, przy użyciu interaktywnego, zautomatyzowanego systemu sieciowego; poszczególne leki otrzymały unikatowy numer określający dany zestaw leczenia, powiązany ze schematem randomizacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Dodatkowo, informacje odnośnie liczby eozynofili, bazofili oraz monocytów po rozpoczęciu leczenia, które potencjalnie mogły wskazywać na grupę aktywnego leczenia, nie były udostępniane poszczególnym ośrodkom
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	W badaniu oceniono chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, ale grupa ta stanowiła znaczną większość pacjentów poddanych randomizacji (> 99%)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	dane dostępne dla > 99% chorych poddanych randomizacji dla większości ocenianych punktów końcowych (> 89% dla oceny PEF)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

17.3.2 Ocena badań włączonych do porównania pośredniego efektywności klinicznej benralizumabu i omalizumabu

17.3.2.1 Badanie Chanez 2010

Tabela 311. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *Chanez 2010* w narzędziu ROB 2 – ocena bezpieczeństwa (jakiekolwiek AEs).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Nazwa badania	*Chanez 2010*	
Oceniane porównanie	OMA + SoC vs SoC	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa - jakiekolwiek AEs	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Ryzyko względne: 0,86 (95% CI: 0,48; 1,57), p = 0,6322	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna, wykorzystano stratyfikację
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo tak	Odnotowano różnice w odsetku kobiet (70,0% vs 45,5%, OMA+SoC vs SoC), odsetku chorych otrzymujących OCS (15,0% vs 36,4%), średniej liczbie hospitalizacji w roku (0,9 vs 0,3), średniej liczbie wizyt na SOR w roku (0,9 vs 0,3)
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Zastosowano analizę ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Badanie ukończyło 85% chorych w grupie OMA+SoC oraz 82% w grupie SoC, nie utracono żadnego chorego z obserwacji
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego był identyczny w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Brak danych	Brak protokołu badania zawierającego ustalony wcześniej plan analizy.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do pomiaru punktu końcowego zastosowano jedną metodę.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Opisano wszystkie określone analizy punktu końcowego.
Ogółem		
	Wysokie	

17.3.2.2 Badanie ETOPA

Tabela 312. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *ETOPA* w narzędziu ROB 2 - roczna częstość zaostrzeń astmy (*Ayres 2004*, *Niven 2008*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		*ETOPA*
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniane porównanie	OMA + SoC vs SoC	
Oceniany punkt końcowy	roczna częstość zaostrzeń astmy	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Częstość względna = 0,410 (95% CI: 0,288; 0,583)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Procedura randomizacji nie została dokładnie opisana, jednak ze względu na fakt, że było to duże wieloośrodkowe badanie prowadzone w ośrodkach w 5 krajach, uznano nieprawidłowy proces randomizacji za mało prawdopodobny.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie opisano procedury alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo nie	Przedmiotem analizy niniejszego raportu była jedynie podgrupa pacjentów chorujących na ciężką astmę (opisana w publikacji *Niven 2008*), w opisie randomizacji brak informacji o zastosowanych kryteriach stratyfikacji. Dane dla tej podgrupy były jednak dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami, co wskazuje na skuteczność randomizacji w obrębie tej podgrupy.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Brak danych	Brak danych dotyczących odstępstw od zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	Tak	Nie był to punkt końcowy obiektywny.
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	Brak danych	Brak danych dotyczących odstępstw od zaplanowanych interwencji.
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Zastosowano analizę ITT (w raporcie przyjęto, że stanowili ją chorzy poddani randomizacji).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Brak jest opisanego przepływu pacjentów. Opisano jednak, że po roku ocena w formularzu AQLQ przeprowadzona była u 99/112 (88%) pacjentów z grupy OMA + SoC i 37/49 (75,5%) z grupy PBO + SoC, stąd prawdopodobnie dość duży odsetek pacjentów ukończył badanie przedwcześnie. Dodatkowo autorzy opisali, że brakujące dane były imputowane u pacjentów, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie były przeprowadzone odpowiednie analizy.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Tak	Dyspozycja pacjenta mogła zależeć od częstości zaostrzeń astmy.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	Brak jest odpowiednich danych dotyczących przepływu pacjentów w ocenianych grupach.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zaostrzenie astmy zostało odpowiednio zdefiniowane.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru punktu końcowego była identyczna w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Definicja zaostrzenia była subiektywna przez element oceny przez lekarza konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne jest, by znajomość stosowanej interwencji wpłynęła na ciężkość i sposób leczenia zaostrzenia astmy.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Brak danych	Brak protokołu badania zawierającego ustalony wcześniej plan analizy.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów	Nie	Do pomiaru punktu końcowego zastosowano jedną metodę.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Do oceny punktu końcowego zastosowano jedną metodę analizy danych.
Ogółem		
	Wysokie	

Tabela 313. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *ETOPA* w narzędziu ROB 2 - wynik w formularzu AQLQ (*Ayres 2004*, *Niven 2008*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*ETOPA*	
Oceniane porównanie	OMA + SoC vs SoC	
Oceniany punkt końcowy	AQLQ	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Zmiana od wartości wyjściowej 1,32 vs 0,17, p < 0,001	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Procedura randomizacji nie została dokładnie opisana, jednak ze względu na fakt, że było to duże wieloośrodkowe badanie prowadzone w ośrodkach w 5 krajach, uznano nieprawidłowy proces randomizacji za mało prawdopodobny.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie opisano procedury alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo nie	Przedmiotem analizy niniejszego raportu była jedynie podgrupa pacjentów chorujących na ciężką astmę (opisana w publikacji *Niven 2008*), w opisie randomizacji brak informacji o zastosowanych kryteriach stratyfikacji. Dane dla tej podgrupy były jednak dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami, co wskazuje na skuteczność randomizacji w obrębie tej podgrupy.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Brak danych	Brak danych dotyczących odstępstw od zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	Tak	Nie był to punkt końcowy obiektywny.
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	Brak danych	Brak danych dotyczących odstępstw od zaplanowanych interwencji.
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Zastosowano analizę ITT (w raporcie przyjęto, że stanowili ją chorzy poddani randomizacji).
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Brak jest opisanego przepływu pacjentów. Opisano jednak, że po roku ocena w formularzu AQLQ przeprowadzona była u 99/112 (88%) pacjentów z grupy OMA + SoC i 37/49 (75,5%) z grupy PBO + SoC, stąd prawdopodobnie dość duży odsetek pacjentów ukończył badanie przedwcześnie. Dodatkowo autorzy opisali, że brakujące dane były imputowane u pacjentów, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie były przeprowadzone odpowiednie analizy.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Tak	Dyspozycja pacjenta mogła zależeć od jakości życia związanej z astmą ocenianej w arkuszu AQLQ.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	Brak jest odpowiednich danych dotyczących przepływu pacjentów w ocenianych grupach.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena przeprowadzana była w arkuszu AQLQ.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego była identyczna w obu grupach.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Ocena przeprowadzana przez pacjenta w formularzu AQLQ mogła zależeć od wiedzy o stosowanej interwencji.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o stosowanej interwencji z dość wysokim prawdopodobieństwem mogła wpłynąć na ocenę pacjenta.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Brak danych	Brak protokołu badania zawierającego ustalony wcześniej plan analizy.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do pomiaru punktu końcowego zastosowano jedną metodę.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Do oceny punktu końcowego zastosowano jedną metodę analizy danych.
Ogółem		
	Wysokie	

17.3.2.3 Badanie EXALT

Tabela 314. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EXALT* w narzędziu ROB 2 - roczna częstość zaostrzeń astmy (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*EXALT*	
Oceniane porównanie	OMA + SoC vs SoC	
Oceniany punkt końcowy	roczna częstość zaostrzeń astmy	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Częstość względna = 0,57 (95% CI: 0,417–0,778], p < 0,001	

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Numery randomizacji były przydzielane przez interaktywny system głosowy. Zastosowano czynnik stratyfikacji: wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo nie	Charakterystyka populacji była zbalansowana między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Odstępstwa od protokołu badania były powodem zakończenia badania jedynie u 5/273 (1,8%) pacjentów z grupy OMA + SoC i 3/131 (2,3%) z grupy SoC.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	Tak	Nie był to punkt końcowy obiektywny ze względu na element oceny przez badacza konieczności zastosowania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów.
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	Brak danych	Brak danych dotyczących odstępstw od zaplanowanych interwencji.
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo nie	Zastosowano analizę określono jako mITT, w której uwzględniono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy byli poddani co najmniej jednej ocenie po tej wyjściowej. W analizie skuteczności uwzględniono jednak pacjentów zgodnie z faktycznie otrzymaną przez nich interwencją (1 pacjent z grupy OMA nie otrzymał omalizumabu i był oceniany w grupie SoC, a 3 chorych z grupy SoC otrzymało omalizumab i było przez to ocenianych w grupie OMA).
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	Nie	Ze względu na małą liczbę pacjentów analizowanych w innych niż przydzielone grupach uznano, że prawdopodobieństwo zmiany wyników z tego powodu było niskie.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Badanie ukończyło 253/273 (92,7%) pacjentów analizowanych w grupie OMA i 106/131 (80,9%) chorych w grupie SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Wyniki analizy wrażliwości uwzględniających jedynie pacjentów bez większych odstępstw od protokołu badania nie zostały zaprezentowane.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Tak	Dyspozycja pacjenta mogła zależeć od częstości zaostrzeń astmy.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Pacjenci w grupie SoC istotnie częściej kończyli leczenie przedwcześnie z powodu wycofania zgody na badanie (11/131 vs 7/273) i z powodu niesatysfakcjonującego efektu leczniczego terapii (6/131 vs 1/273).
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zaostrzenie astmy zostało odpowiednio zdefiniowane.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru punktu końcowego była identyczna w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Definicja zaostrzenia była subiektywna przez element oceny przez lekarza konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Mało prawdopodobne jest, by znajomość stosowanej interwencji wpłynęła na ciężkość i sposób leczenia zaostrzenia astmy.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Brak danych	Brak protokołu badania zawierającego ustalony wcześniej plan analizy.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do pomiaru punktu końcowego zastosowano jedną metodę.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Do oceny punktu końcowego zastosowano jedną metodę analizy danych (poza dodatkową analizą wśród pacjentów leczonych bez większych

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		odstępstw od protokołu, która nie była przedmiotem zainteresowania niniejszego raportu).
Ogółem		
	Wysokie	

Tabela 315. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EXALT* w narzędziu ROB 2 - zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*EXALT*	
Oceniane porównanie	OMA + SoC vs SoC	
Oceniany punkt końcowy	zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Różnica średnich najmniejszych kwadratów = 4,4 (SE: 1,62) (95% CI: 1,2; 7,6), p = 0,007	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Numery randomizacji były przydzielane przez interaktywny system głosowy. Zastosowano czynnik stratyfikacji: wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w leczeni podtrzymującym.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo nie	Charakterystyka populacji była zbalansowana między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Odstępstwa od protokołu badania były powodem zakończenia badania jedynie u 5/273 (1,8%) pacjentów z grupy OMA + SoC i 3/131 (2,3%) z grupy SoC.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak.
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo nie	Zastosowano analizę określono jako mITT, w której uwzględniono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy byli poddani co najmniej jednej ocenie po tej wyjściowej. W analizie skuteczności uwzględniono jednak pacjentów zgodnie z faktycznie otrzymaną przez nich interwencją (1 pacjent z grupy OMA nie otrzymał omalizumabu i był oceniany w grupie SoC, a 3 chorych z grupy SoC otrzymało omalizumab i było przez to ocenianych w grupie OMA).
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	Nie	Ze względu na małą liczbę pacjentów analizowanych w innych niż przydzielone grupach uznano, że prawdopodobieństwo zmiany wyników z tego powodu było niskie.
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Wyniki były dostępne dla 266/273 (97,4%) pacjentów analizowanych w grupie OMA i 121/131 (92,4%) chorych w grupie SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna powszechnie stosowana metoda pomiaru wskaźnika FEV_1.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru punktu końcowego była identyczna w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Pomiar punktu końcowego był obiektywny.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Brak danych	Brak protokołu badania zawierającego ustalony wcześniej plan analizy.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do pomiaru punktu końcowego zastosowano jedną metodę.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Do oceny punktu końcowego zastosowano jedną metodę analizy danych (poza dodatkową analizą wśród pacjentów leczonych bez większych odstępstw od protokołu, która nie była przedmiotem zainteresowania niniejszego raportu).
Ogółem		
	Średnie	

Tabela 316. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EXALT* w narzędziu ROB 2 – wynik w kwestionariuszu ACQ (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		*EXALT*
Oceniane porównanie		OMA + SoC vs SoC
Oceniany punkt końcowy		ACQ
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Różnica średnich najmniejszych kwadratów = -0,87 (SE: 0,113) (95% CI: 1.09; 0.65), p < 0,001
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Numery randomizacji były przydzielane przez interaktywny system głosowy. Zastosowano czynnik

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		stratyfikacji: wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w leczeni podtrzymującym.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo nie	Charakterystyka populacji była zbalansowana między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Odstępstwa od protokołu badania były powodem zakończenia badania jedynie u 5/273 (1,8%) pacjentów z grupy OMA + SoC i 3/131 (2,3%) z grupy SoC.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak.
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo nie	Zastosowano analizę określono jako mITT, w której uwzględniono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy byli poddani co najmniej jednej ocenie po tej wyjściowej. W analizie skuteczności uwzględniono jednak pacjentów zgodnie z faktycznie otrzymaną przez nich interwencją (1 pacjent z grupy OMA nie otrzymał omalizumabu i był oceniany w grupie SoC, a 3 chorych z grupy SoC otrzymało omalizumab i było przez to ocenianych w grupie OMA).
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	Nie	Ze względu na małą liczbę pacjentów analizowanych w innych niż przydzielone grupach uznano, że prawdopodobieństwo zmiany wyników z tego powodu było niskie.
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Wyniki były dostępne dla 238/273 (87,2%) pacjentów analizowanych w grupie OMA i 104/131 (79,4%) chorych w grupie SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Wyniki analizy wrażliwości uwzględniających jedynie pacjentów bez większych odstępstw od protokołu badania nie zostały zaprezentowane.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Tak	Dyspozycja pacjenta mogła zależeć od skuteczności kontroli astmy ocenianej w arkuszu ACQ-6.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Pacjenci w grupie SoC istotnie częściej kończyli leczenie przedwcześnie z powodu wycofania zgody na badanie (11/131 vs 7/273) i z powodu niesatysfakcjonującego efektu leczniczego terapii (6/131 vs 1/273).
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena przeprowadzana była w arkuszu ACQ-6.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru punktu końcowego była identyczna w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Nie był to punkt końcowy obiektywny ze względu na samodzielną ocenę przez pacjenta.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o stosowanej interwencji z dość wysokim prawdopodobieństwem mogła wpłynąć na ocenę pacjenta.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Brak danych	Brak protokołu badania zawierającego ustalony wcześniej plan analizy.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do pomiaru punktu końcowego zastosowano jedną metodę.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Do oceny punktu końcowego zastosowano jedną metodę analizy danych (poza dodatkową analizą wśród pacjentów leczonych bez większych odstępstw od protokołu, która nie była przedmiotem zainteresowania niniejszego raportu).
Ogółem		
	Wysokie	

Tabela 317. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EXALT* w narzędziu ROB 2 – zużycie OCS (*Siergiejko 2011*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*EXALT*	
Oceniane porównanie	OMA + SoC vs SoC	
Oceniany punkt końcowy	Procentowa zmiana dawki OCS w stosunku do wartości wyjściowej	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	MD = -63,3 (95% CI: -93,08; -33,52)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Numery randomizacji były przydzielane przez interaktywny system głosowy. Zastosowano czynnik stratyfikacji: wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w leczeni podtrzymującym.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo nie	Charakterystyka populacji była zbalansowana między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Odstępstwa od protokołu badania były powodem zakończenia badania jedynie u 5/273 (1,8%) pacjentów z grupy OMA + SoC i 3/131 (2,3%) z grupy SoC.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak.
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo nie	Zastosowano analizę określono jako mITT, w której uwzględniono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy byli poddani co najmniej jednej

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		ocenie po tej wyjściowej. W analizie skuteczności uwzględniono jednak pacjentów zgodnie z faktycznie otrzymaną przez nich interwencją (1 pacjent z grupy OMA nie otrzymał omalizumabu i był oceniany w grupie SoC, a 3 chorych z grupy SoC otrzymało omalizumab i było przez to ocenianych w grupie OMA).
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	Nie	Ze względu na małą liczbę pacjentów analizowanych w innych niż przydzielone grupach uznano, że prawdopodobieństwo zmiany wyników z tego powodu było niskie.
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Wyniki były dostępne dla 266/273 (97,4%) pacjentów analizowanych w grupie OMA i 121/131 (92,4%) chorych w grupie SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Tak, oceniano zmniejszenie dawki stosowanego leczenia.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru punktu końcowego była identyczna w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Pomiar punktu końcowego był obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Brak danych	Brak protokołu badania zawierającego ustalony wcześniej plan analizy.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości	Nie	Do pomiaru punktu końcowego zastosowano jedną metodę.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Do oceny punktu końcowego zastosowano jedną metodę analizy danych (poza dodatkową analizą wśród pacjentów leczonych bez większych odstępstw od protokołu, która nie była przedmiotem zainteresowania niniejszego raportu).
Ogółem		
	Średnie	

17.3.2.4 Badanie EXTRA

Tabela 318. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EXTRA* w narzędziu ROB 2 – wynik w kwestionariuszu AQLQ (*Hanania 2011*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*Hanania 2011*	
Oceniane porównanie	OMA + SoC vs PBO + SoC	
Oceniany punkt końcowy	AQLQ	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Różnica średnich zmian = 0,29 (95% CI: 0,15; 0,43]	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Procedura randomizacji była stratyfikowana przy użyciu uogólnienia hierarchicznego dynamicznego schematu randomizacji zgodnie z hierarchią: ogólny balans między grupami, schemat dawkowania badanej terapii, wyjściowo stosowane leki kontrolujące astmę, ośrodek badawczy.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Użyto interaktywnego systemu głosowego.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka populacji była dobrze zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Pacjenci byli zaślepieni.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były zaślepione.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analizowano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonej terapii (wszyscy pacjenci poddani randomizacji poza 2/423 [0,5%] chorymi z grupy PBO + SoC)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Badanie zakończyło przedwcześnie 83/427 (19,4%) pacjentów z grupy OMA + SoC i 94/421 (22,3%) z grupy PBO + SoC.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Częściowo tak	Wyniki analizy kowariancji z zastosowaną imputacją ostatniej obserwacji były podobne do wyników analizy głównej.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena przeprowadzana była w arkuszu AQLQ.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego była identyczna w obu grupach.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Brak danych	Brak protokołu badania zawierającego ustalony wcześniej plan analizy.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do pomiaru punktu końcowego zastosowano jedną metodę.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Opisano wszystkie określone analizy punktu końcowego.
Ogółem		
Średnie		

17.3.2.5 Badanie INNOVATE

Tabela 319. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *INNOVATE* w narzędziu ROB 2 - roczna częstość zaostrzeń astmy (*Humbert 2005*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		*INNOVATE*
Oceniane porównanie		OMA + SoC vs PBO + SoC
Oceniany punkt końcowy		roczna częstość zaostrzeń astmy
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Częstość względna = 0,738 (95% CI: 0,552; 0,998)

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Procedura randomizacji była stratyfikowana względem kraju i stosowanych wyjściowo dodatkowych leków przeciwastmatycznych (poza ICS i LABA).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Procedura alokacji pacjentów nie została opisana.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka populacji była dobrze zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Pacjenci byli zaślepieni.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były zaślepione.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Nie	Ze względu na niepowodzenie randomizacji dla rozkładu parametru: historii zaostrzeń astmy, w analizie skuteczności dodano poprawkę dla tego parametru, a analizę przeprowadzono w populacji randomizowanej po modyfikacji protokołu badania.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	Tak	Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w pełnej populacji ITT nie wykazała istotności statystycznej różnic między grupami, w przeciwieństwie do przeprowadzonej analizy głównej.
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Badanie zakończyło przedwcześnie 30 pacjentów z grupy OMA + SoC i 22 z grupy PBO + SoC przy łącznej liczebności populacji ITT: 482 pacjentów

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		(utrata 10,8% chorych). Brak danych dla populacji pITT.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Brak danych	Wyniki zaplanowanej analizy wrażliwości nie zostały opisane.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Tak	Dyspozycja pacjenta mogła zależeć od częstości zaostrzeń astmy.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	Utrata pacjentów była podobna między badanymi grupami.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Punkt końcowy został właściwie zdefiniowany.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego była identyczna w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Brak danych	Brak protokołu badania zawierającego ustalony wcześniej plan analizy.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do pomiaru punktu końcowego zastosowano jedną metodę.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Opisano wszystkie określone analizy punktu końcowego.
Ogółem		
	Wysokie	

Tabela 320. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *INNOVATE* w narzędziu ROB 2 – wynik w kwestionariuszu AQLQ (*Humbert 2005*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*INNOVATE*	
Oceniane porównanie	OMA + SoC vs PBO + SoC	
Oceniany punkt końcowy	AQLQ	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Średnia najmniejszych kwadratów: 124 (60,8%) vs 90 (47,8%), p = 0,008	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Procedura randomizacji była stratyfikowana względem kraju i stosowanych wyjściowo dodatkowych leków przeciwastmatycznych (poza ICS i LABA).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Procedura alokacji pacjentów nie została opisana.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka populacji była dobrze zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Pacjenci byli zaślepieni.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były zaślepione.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Nie	Ze względu na niepowodzenie randomizacji dla rozkładu parametru: historii zaostrzeń astmy, w analizie skuteczności dodano poprawkę dla tego parametru, a analizę przeprowadzono w populacji randomizowanej po modyfikacji protokołu badania.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	Częściowo tak	Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla głównego punktu końcowego w pełnej populacji ITT nie wykazała istotności statystycznej różnic

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		między grupami, w przeciwieństwie do przeprowadzonej analizy głównej. Nie opisano analogicznej analizy dla opisywanego punktu końcowego.
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Badanie zakończyło przedwcześnie 30 pacjentów z grupy OMA + SoC i 22 z grupy PBO + SoC przy łącznej liczebności populacji ITT: 482 pacjentów (utrata 10,8% chorych). Brak danych dla populacji pITT.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Brak danych	Nie przeprowadzono odpowiednich analiz wrażliwości.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Tak	Dyspozycja pacjenta mogła zależeć od jakości życia pacjenta ocenianej w formularzu AQLQ.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	Utrata pacjentów była podobna między badanymi grupami.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Punkt końcowy był oceniany w formularzu AQLQ.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego była identyczna w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Brak danych	Brak protokołu badania zawierającego ustalony wcześniej plan analizy.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do pomiaru punktu końcowego zastosowano jedną metodę.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Opisano wszystkie określone analizy punktu końcowego.
Ogółem		
	Wysokie	

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

17.3.2.6 Badanie QUALITX

Tabela 321 Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *QUALITX* w narzędziu ROB 2 – zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela (*Rubin 2012*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*QUALITX*	
Oceniane porównanie	OMA + SoC vs SoC	
Oceniany punkt końcowy	zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Różnica średnich zmian: 0,13 (SE: 0,04) vs -0,003 (SE: 0,06), p = 0,049	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Brak danych	Procedura randomizacji nie została opisana.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Procedura alokacji pacjentów nie została opisana.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka populacji była dobrze zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Naruszenie protokołu badania nastąpiło u 4 pacjentów z grupy OMA + SoC i 1 z grupy SoC, różnica ta była nieistotna statystycznie.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Zastosowano analizę ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Badanie zakończyło przedwcześnie 19/78 (24,4%) pacjentów z grupy OMA + SoC i 10/39 (25,6%) z grupy SoC przy łącznej liczebności populacji ITT: 482 pacjentów (utrata 10,8% chorych). Brak danych dla populacji pITT.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Brak danych	Nie przeprowadzono odpowiednich analiz wrażliwości.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Dyspozycja pacjenta mogła zależeć od stopnia upośledzenia czynności płuc.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	Mało prawdopodobne jest, by brak danych dla punktu końcowego zależał od zmian wskaźnika FEV_1.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna powszechnie stosowana metoda pomiaru wskaźnika FEV_1.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego była identyczna w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Pomiar punktu końcowego był obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Brak danych	Brak protokołu badania zawierającego ustalony wcześniej plan analizy.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do pomiaru punktu końcowego zastosowano jedną metodę.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Opisano wszystkie określone analizy punktu końcowego.
Ogółem		
	Średnie	

Tabela 322. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *QUALITX* w narzędziu ROB 2 – wynik w formularzu AQLQ (*Rubin 2012*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*QUALITX*	
Oceniane porównanie	OMA + SoC vs SoC	
Oceniany punkt końcowy	zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Różnica średnich zmian: 0,13 (SE: 0,04) vs -0,003 (SE: 0,06), p = 0,049	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Brak danych	Procedura randomizacji nie została opisana.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Procedura alokacji pacjentów nie została opisana.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka populacji była dobrze zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Naruszenie protokołu badania nastąpiło u 4 pacjentów z grupy OMA + SoC i 1 z grupy SoC, różnica ta była nieistotna statystycznie.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Zastosowano analizę ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Badanie zakończyło przedwcześnie 19/78 (24,4%) pacjentów z grupy OMA + SoC i 10/39 (25,6%) z grupy SoC przy łącznej liczebności populacji ITT: 482 pacjentów (utrata 10,8% chorych). Brak danych dla populacji pITT.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Brak danych	Nie przeprowadzono odpowiednich analiz wrażliwości.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Dyspozycja pacjenta mogła zależeć od jakości życia mierzonej w formularzu AQLQ.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	Utrata pacjentów była podobna między badanymi grupami.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena przeprowadzana była w arkuszu AQLQ.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Pomiar punktu końcowego była identyczna w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Ocena przeprowadzana przez pacjenta w formularzu AQLQ mogła zależeć od wiedzy o stosowanej interwencji.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o stosowanej interwencji z dość wysokim prawdopodobieństwem mogła wpłynąć na ocenę pacjenta.
Wybór prezentowanych wyników		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Brak danych	Brak protokołu badania zawierającego ustalony wcześniej plan analizy.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do pomiaru punktu końcowego zastosowano jedną metodę.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Opisano wszystkie określone analizy punktu końcowego.
Ogółem		
	Wysokie	

17.3.2.7 Badanie Li 2020

Tabela 323 Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *Li 2020* w narzędziu ROB 2 – wynik w formularzu ACQ (*Li 2020*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		*Li 2020*
Oceniane porównanie		OMA + SoC vs SoC
Oceniany punkt końcowy		ACQ po 24 tygodniach
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		MD = -0,07 (SE: 0,08)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Badanie opisano jako randomizowane, ale nie podano szczegółów procesu randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie opisano jako podwójnie zaślepione
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie opisano jako podwójnie zaślepione
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu analizę prowadzono według randomizacji (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Ocenę punktu końcowego wykonano u większości chorych z ciężką astmą: 100/145 (69,0%) w grupie omalizumabu i 105/143 (73,4%) w grupie kontrolnej, ale chorzy z ciężką astmą stanowili około 47% chorych poddanych randomizacji
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Nie	Analizę wśród chorych z ciężką astmą prowadzono w ramach analizy post-hoc
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
	Średnie	

Tabela 324 Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *Li 2020* w narzędziu ROB 2 – wynik w formularzu AQLQ (*Li 2020*).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	Li 2020	
Oceniane porównanie	OMA + SoC vs SoC	
Oceniany punkt końcowy	AQLQ po 24 tygodniach	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	MD = 0,29 (SE: 0,14)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Badanie opisano jako randomizowane, ale nie podano szczegółów procesu randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie opisano jako podwójnie zaślepione
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie opisano jako podwójnie zaślepione
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu analizę prowadzono według randomizacji (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Ocenę punktu końcowego wykonano u większości chorych z ciężką astmą: 83/145 (57,2%) w grupie omalizumabu i 89/143 (62,2%) w grupie kontrolnej, ale chorzy z ciężką astmą stanowili około 47% chorych poddanych randomizacji
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy,	Nie	Analizę wśród chorych z ciężką astmą prowadzono w ramach analizy post-hoc

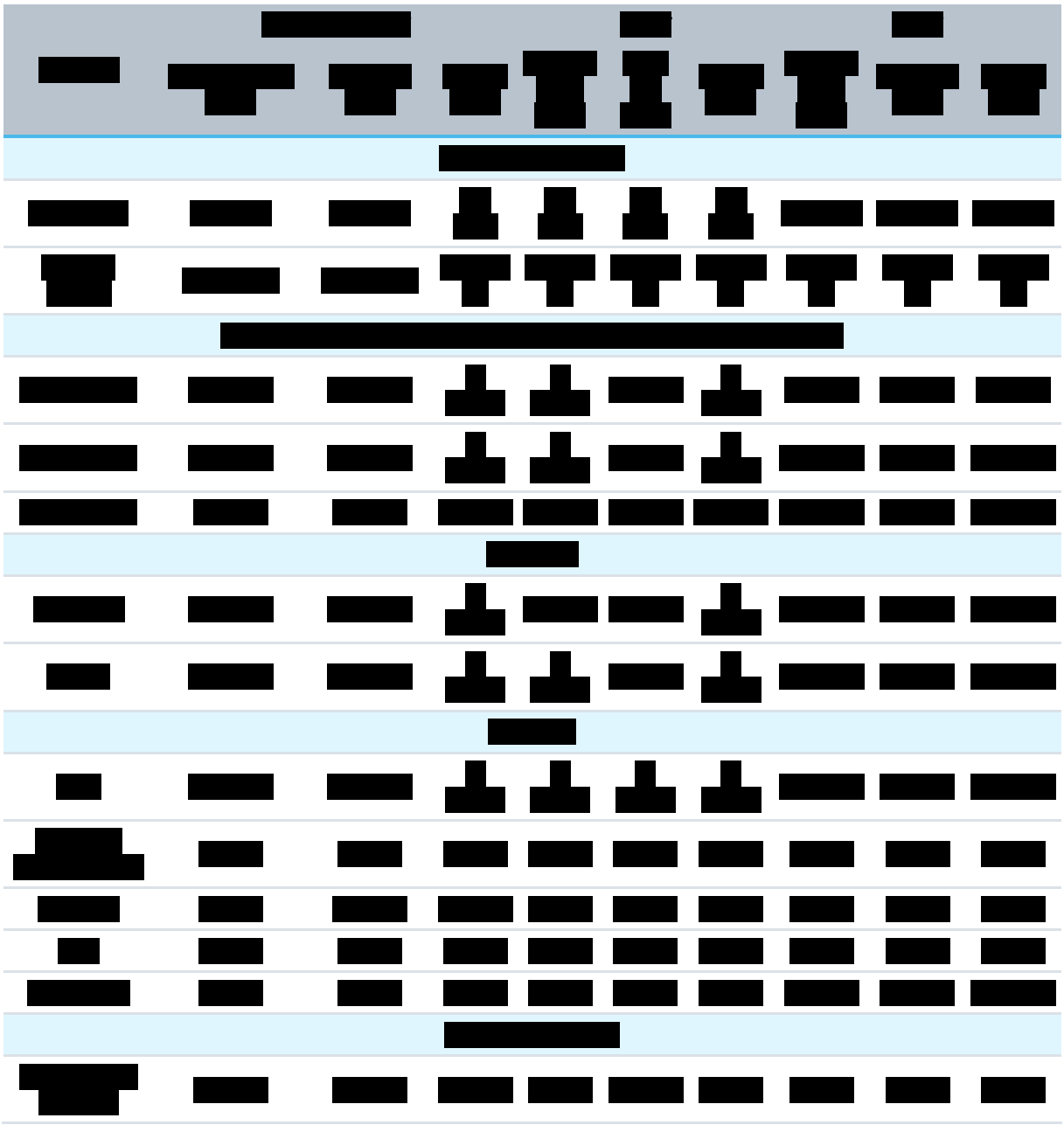
Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?		
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
	Ogółem	
	Średnie	

17.4 Dodatkowe charakterystyki wyjściowe dla podgrup uwzględnianych w analizie nieopublikowanych danych

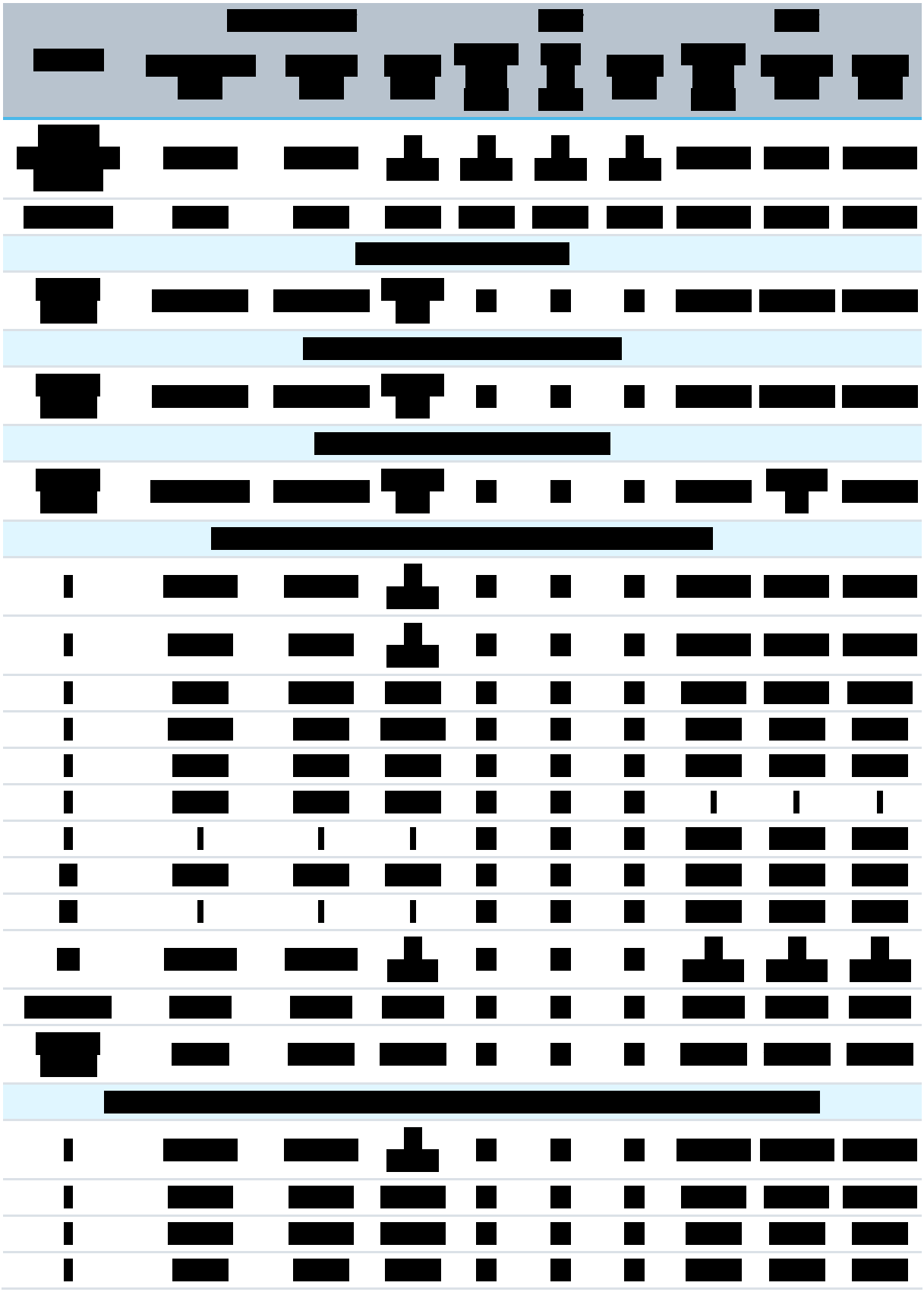
17.4.1 [redacted]

[redacted]

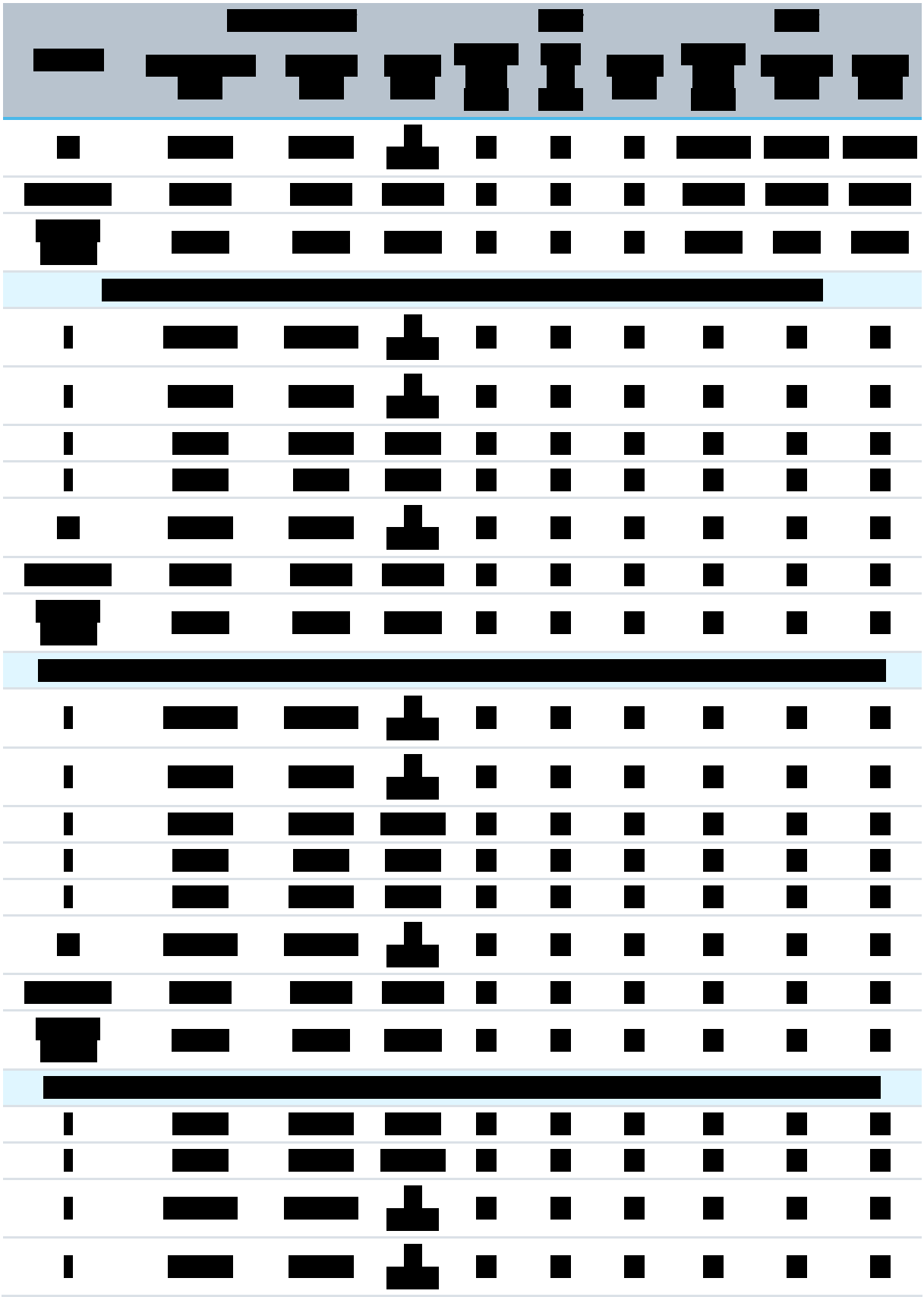
Tabela 325. [redacted]



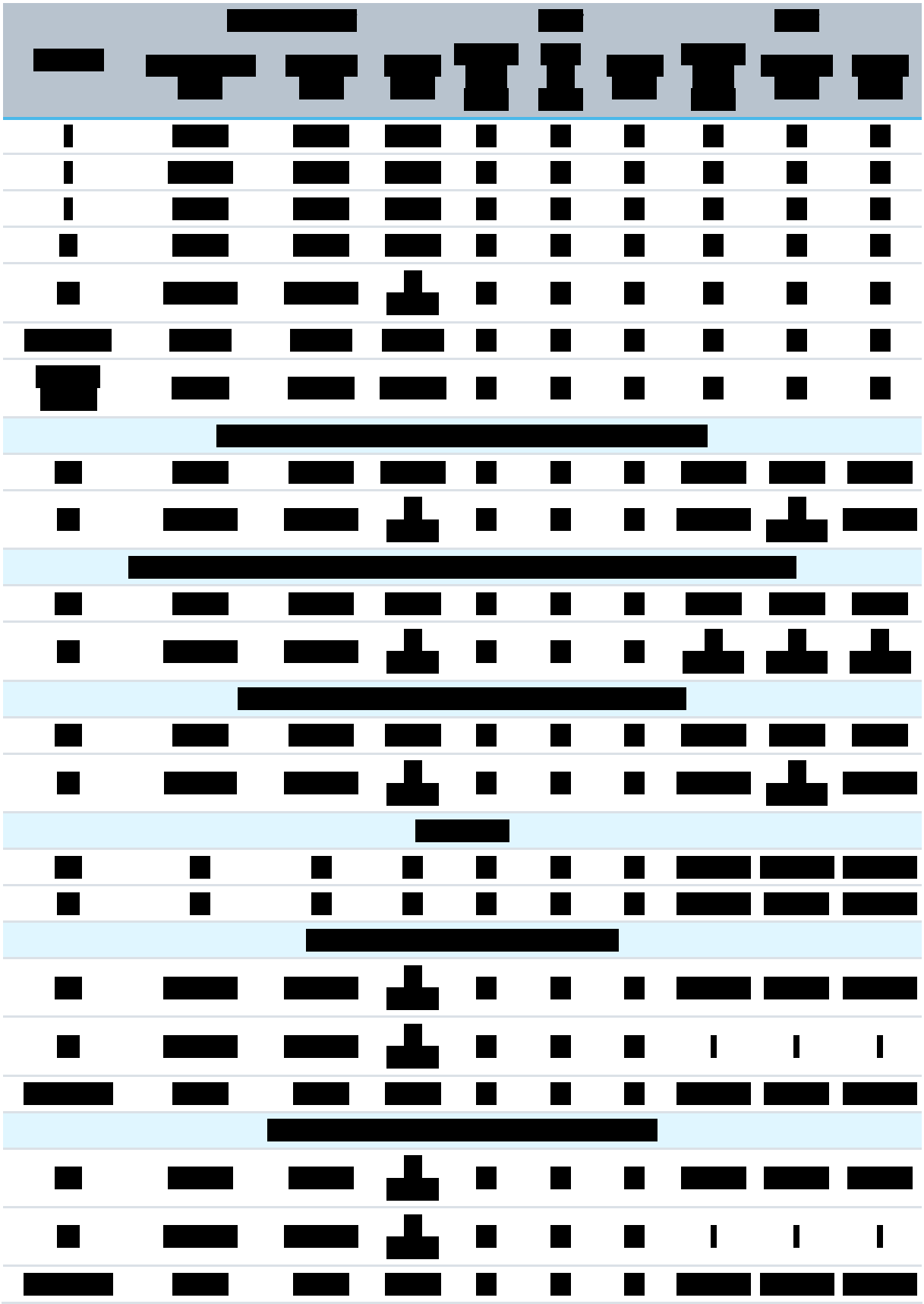
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]



Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

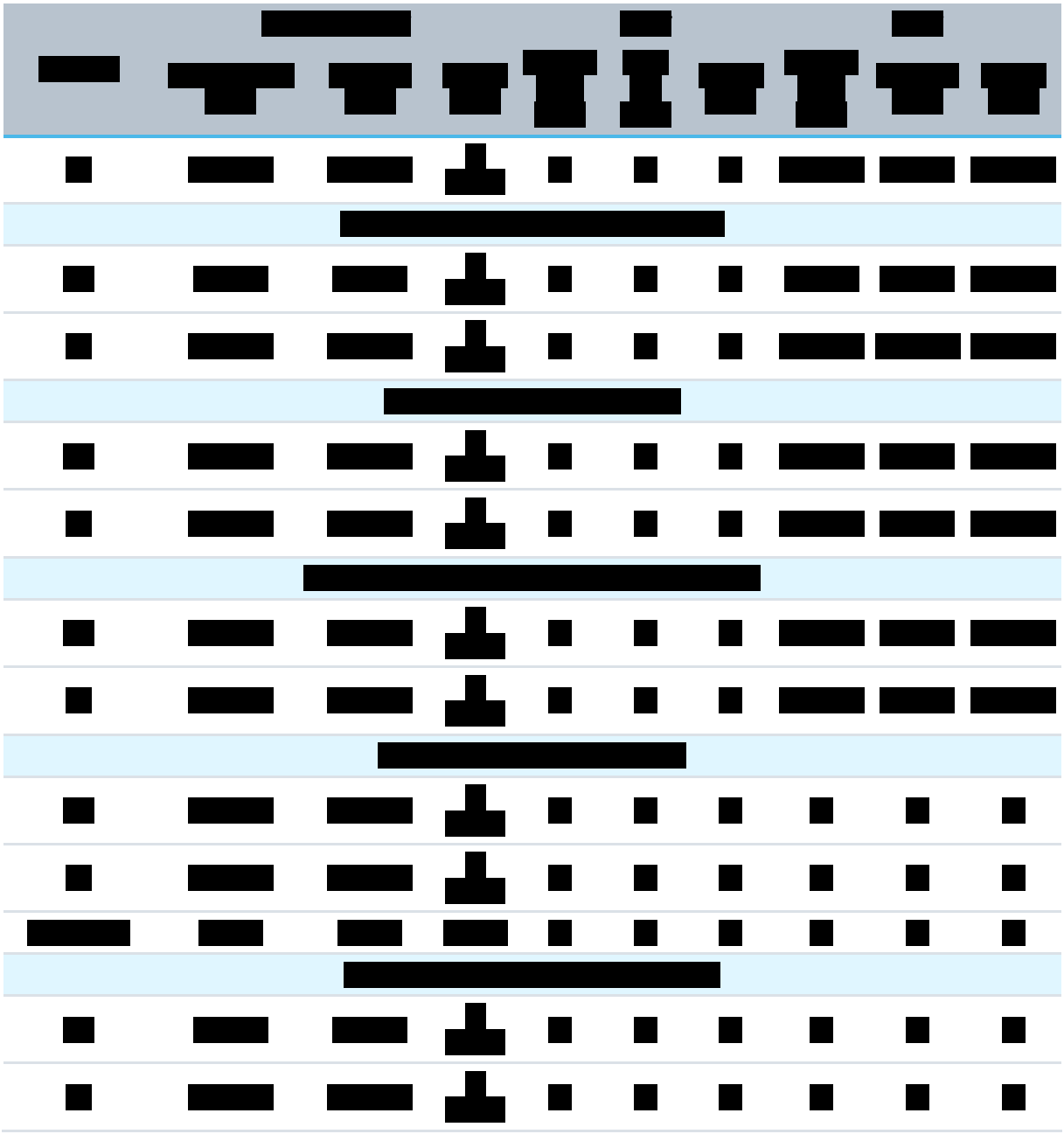


Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych



Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

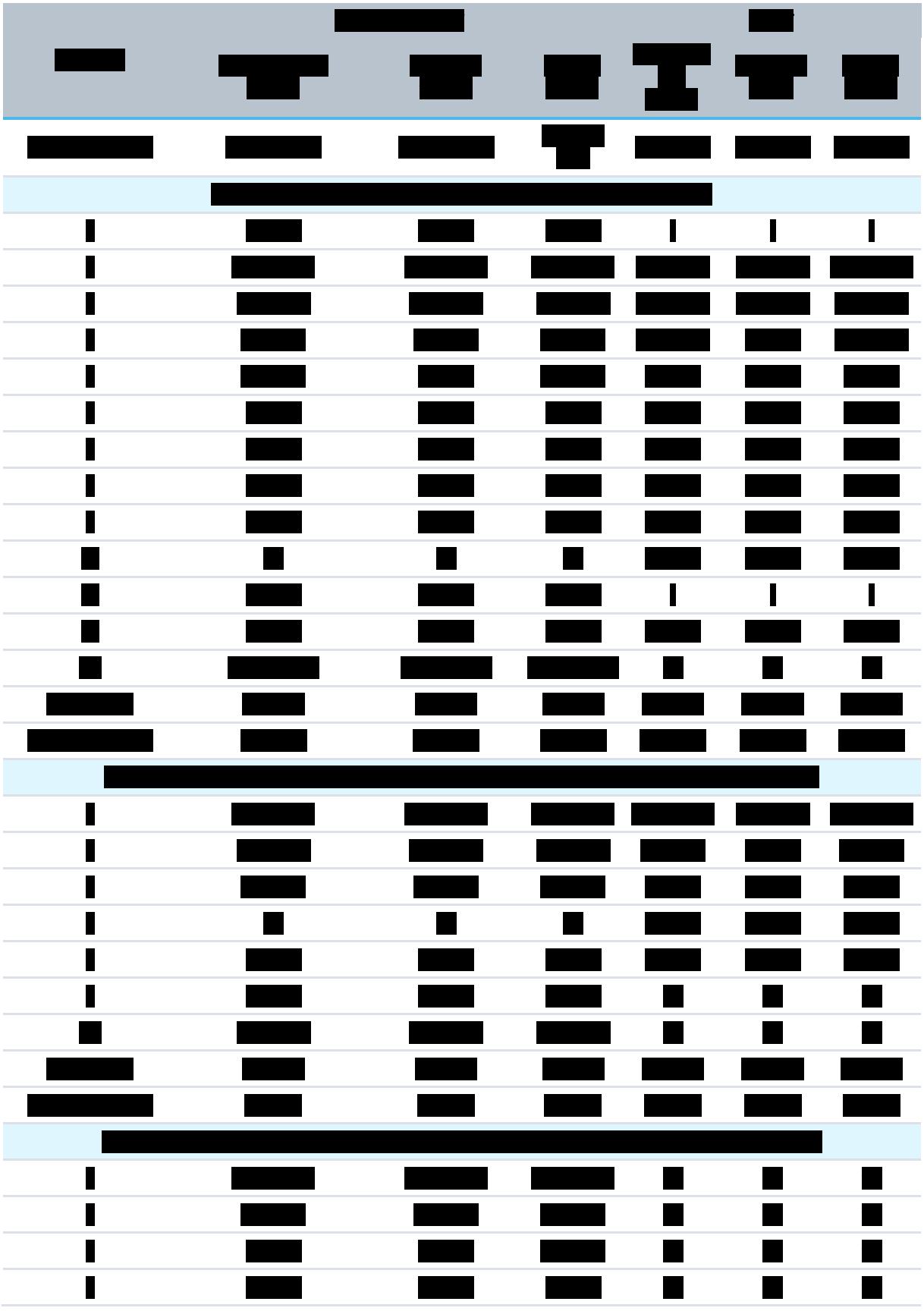
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]



17.4.2 [redacted]

Tabela 326. [redacted]

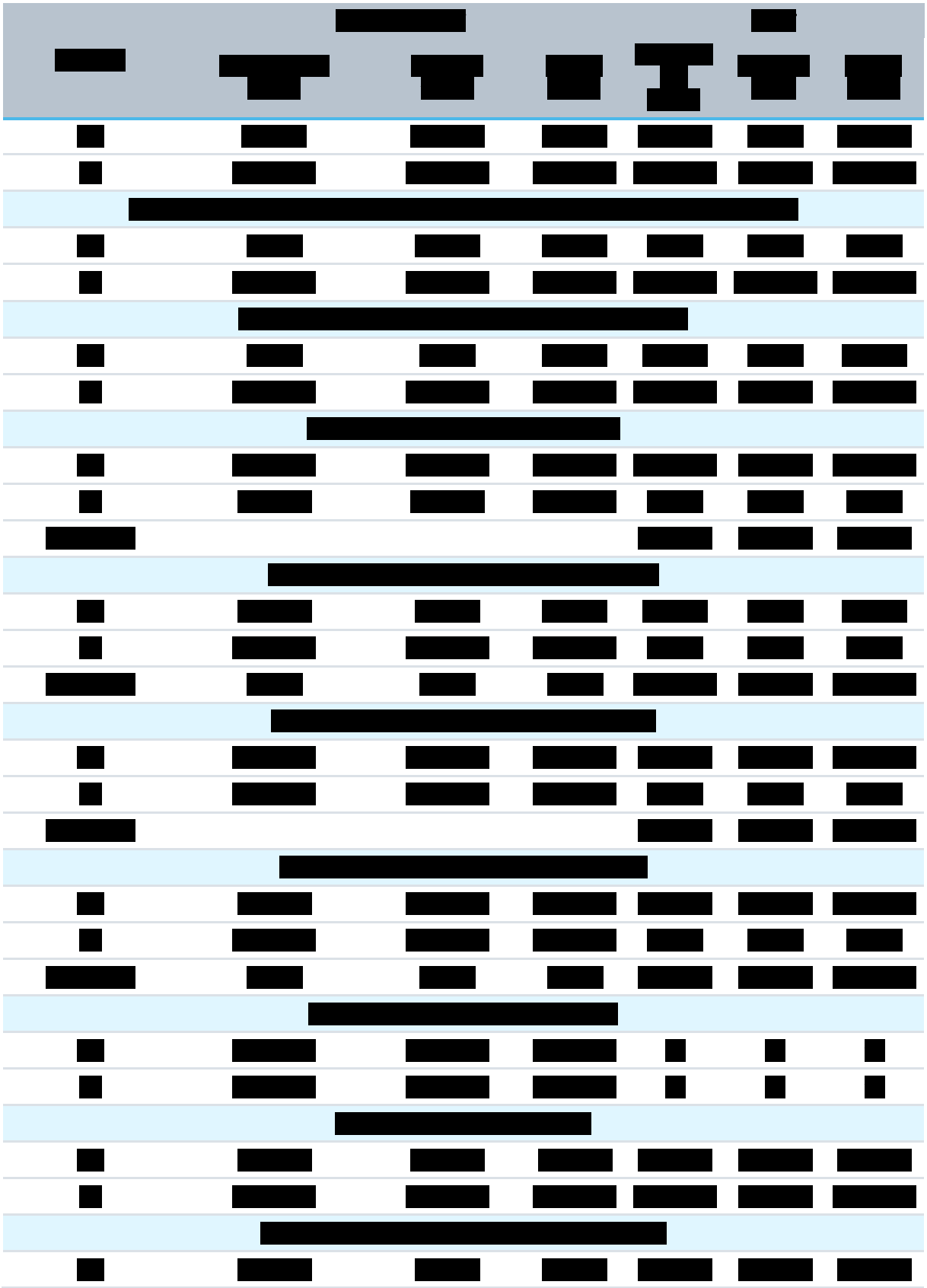
[redacted]	[redacted]				[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						



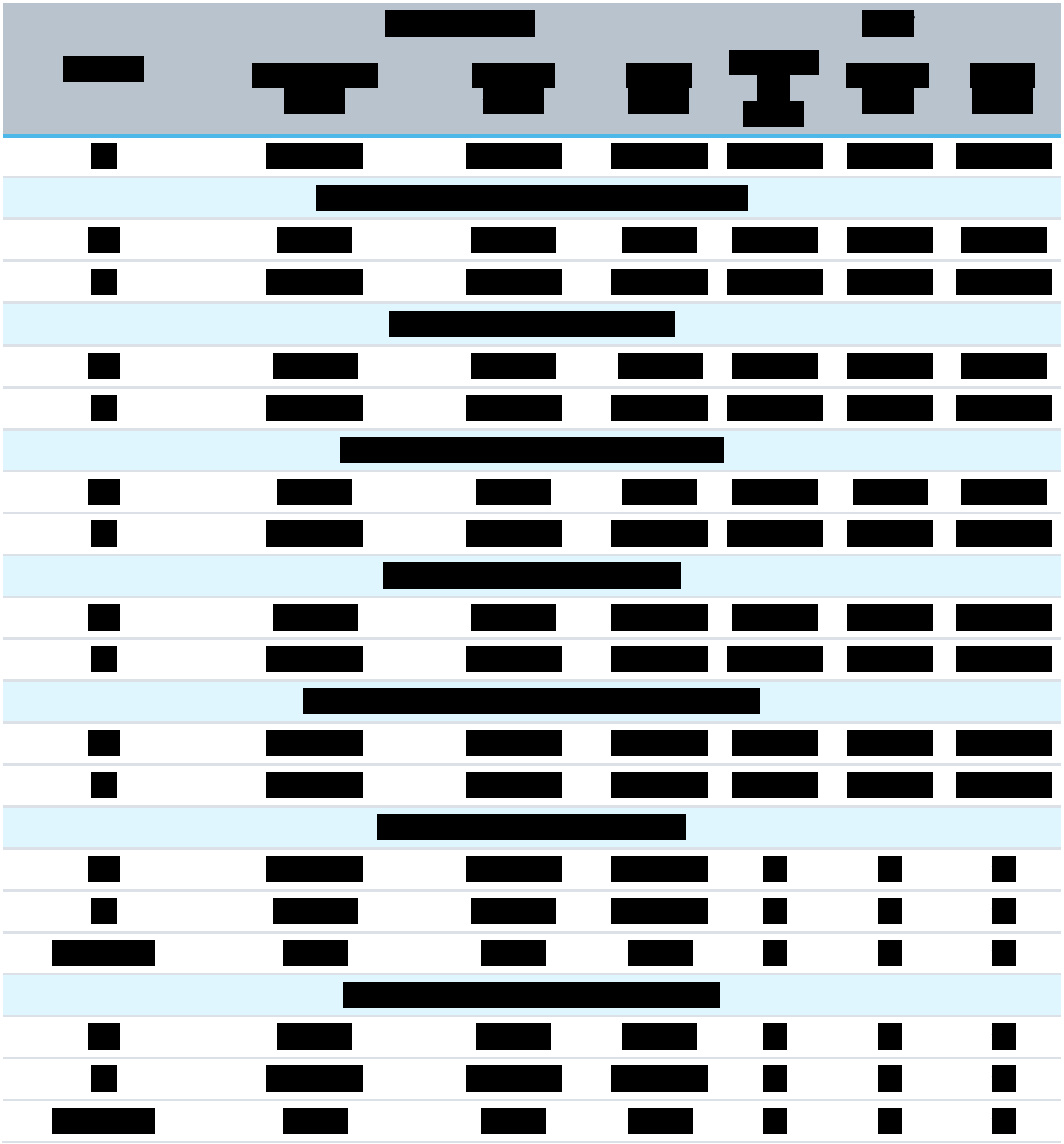
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

[redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]



Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

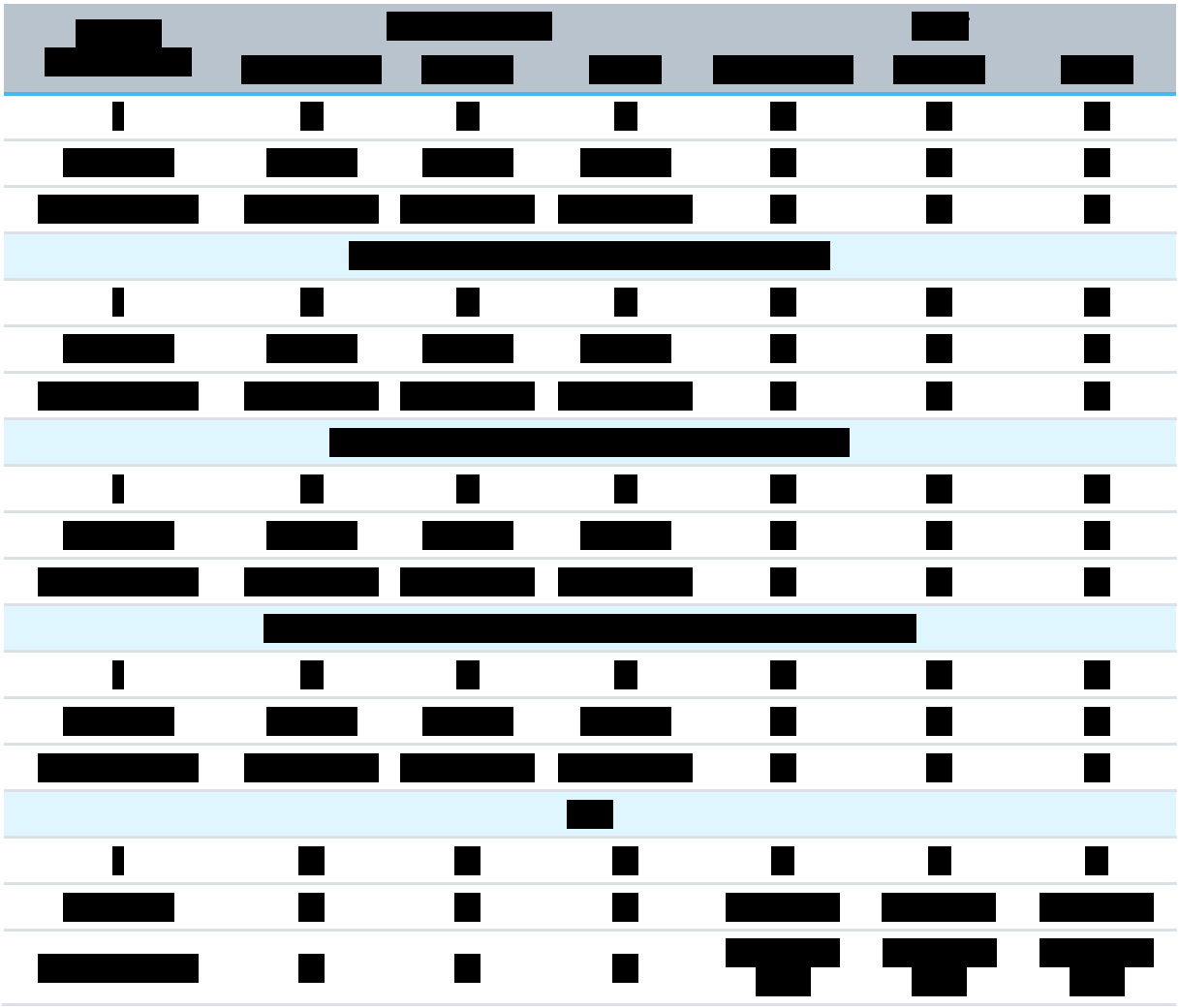


17.5 Wartości wyjściowe ocenianych parametrów dla podgrup uwzględnianych w analizie nieopublikowanych danych

17.5.1 [redacted]

Tabela 327. [redacted]

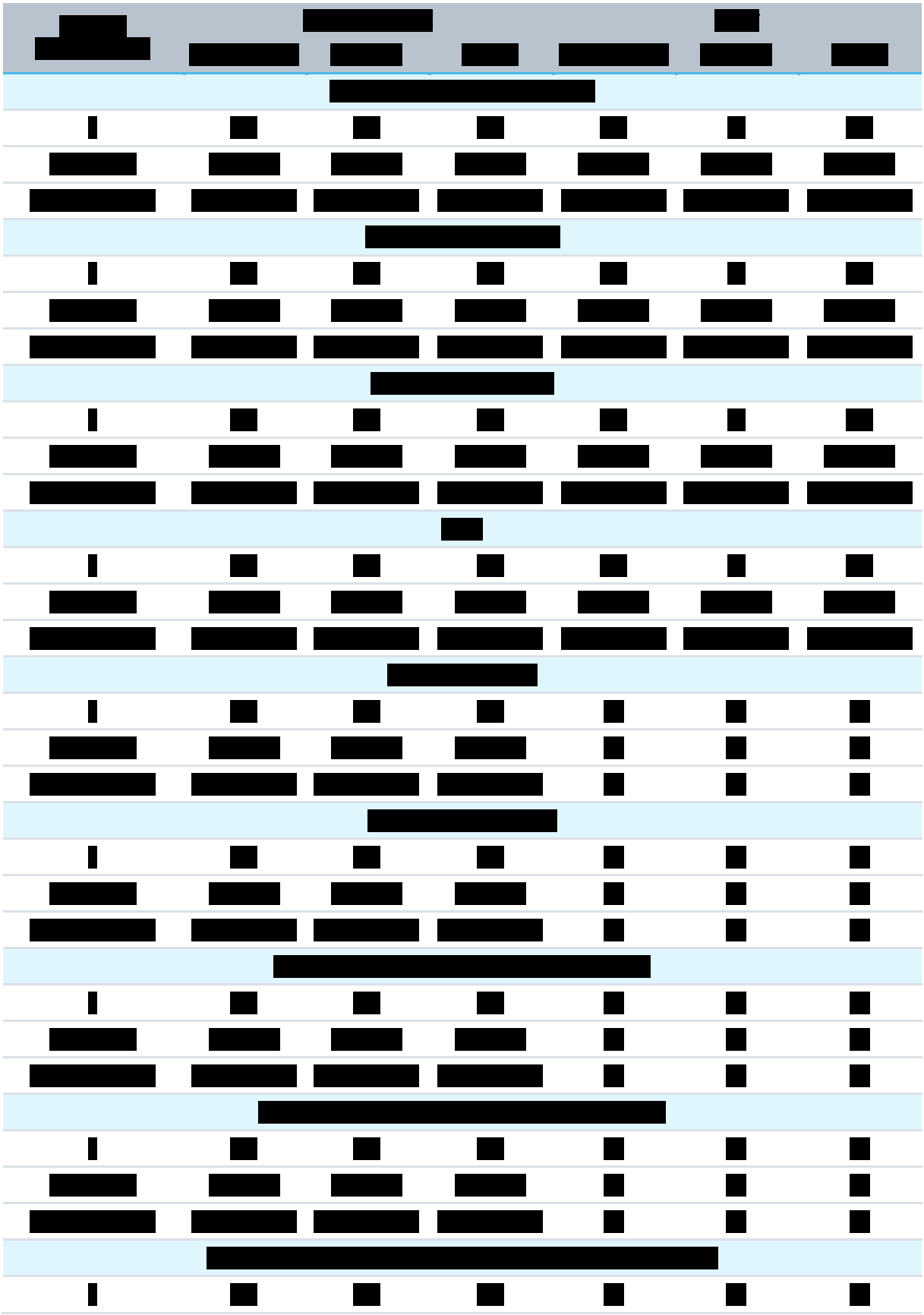
[redacted]	[redacted]				[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						



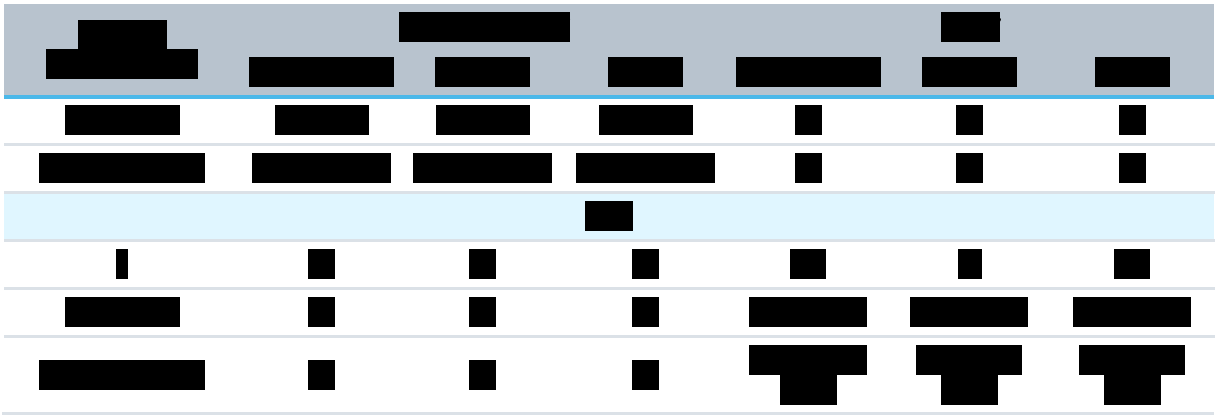
17.5.2

Tabela 328.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych



Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych



17.6 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia.

17.7 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Podstawowe badania z randomizacją i publikacje prezentujące dodatkowe analizy dla tych badań	
Harrison 2020 (ANDHI)	Harrison T W, Chanez P, Menzella F, Canonica G W, Louis R, Cosio B G, Lugogo N L, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli J G. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Respir Med 2020
Bleecker 2016 (SIROCCO)	Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkstrom V, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10056):2115-2127
FitzGerald 2016 (CALIMA)	FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10056):2128-2141
Nair 2017 (ZONDA)	Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med 2017; 376(25):2448-2458
Bleecker 2018	Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, Goldman M, Newbold P, Zangrilli JG. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. Eur Respir J 2018; 52(4).
O'Quinn 2019	O'Quinn S, Xu X, Hirsch I. Daily patient-reported health status assessment improvements with benralizumab for patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. J Asthma Allergy 2019; 12:21-33.
FitzGerald 2018	FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, Newbold P, Goldman M. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. Lancet Respir Med 2018; 6(1):51-64
Goldman 2017	Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. Curr Med Res Opin 2017; 33(9):1605-1613
Mathur 2020	Mathur SK, Modena BD, Coumou H, Barker P, Kreindler JL, Zangrilli JG. Postbronchodilator lung function improvements with benralizumab for patients with severe asthma. Allergy 2020; 75(6):1507-1510
Lugogo 2018 (doniesienie konferencyjne do badania ZONDA)	Lugogo N, Kline J n., Hirsch I, Goldman M, Zangrilli J g., Trudo F. Benralizumab Improves Morning Peak Expiratory Flow While Reducing Oral Corticosteroid Dosages for Patients with Severe, Uncontrolled Asthma in the ZONDA Phase III Trial. In: A101. MECHANISMS AND CLINICAL FEATURES OF SEVERE ASTHMA. American Thoracic Society International Conference Abstracts. American Thoracic Society; 2018:A2488-A2488. doi:10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A2488
Canonica 2020 (doniesienie konferencyjne do badania ANDHI)	Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Louis R, Cosio BG, Lugogo NL, Mohan A, Burden A, Mcdermott L, Garcia Gil E, Zangrilli JG. Benralizumab efficacy for severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis: Results from the phase IIIb ANDHI trial *Allergy*. 2020;75(S109):100-119. doi:https://doi.org/10.1111/all.14505

Kreindler 2020 (doniesienie konferencyjne do badania ANDHI)	Kreindler J, Chanez P, Bourdin A, Burden A, Gil EG. P208 COMPREHENSIVE RESPONSE TO BENRALIZUMAB BY PATIENTS WITH NASAL POLYPOSIS AND SEVERE, EOSINOPHILIC ASTHMA. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2020;125(5):S29. doi:10.1016/j.anai.2020.08.105
Publikacje prezentujące analizy długookresowe	
Busse 2018 (BORA)	Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, Olsson RF, Martin UJ, Goldman M. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. Lancet Respir Med 2019; 7(1):46-59.
Bourdin 2019	Bourdin A, Shaw D, Menzies-Gow A, FitzGerald JM, Bleecker ER, Busse WW, Ferguson GT, Brooks L, Barker P, Gil EG, Martin UJ. Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of benralizumab for severe asthma. J Asthma 2019:1-9.
FitzGerald 2019	Fitzgerald JM, Bleecker ER, Bourdin A, Busse WW, Ferguson GT, Brooks L, Barker P, Martin UJ. Two-year integrated efficacy and safety analysis of benralizumab in severe asthma. J Asthma Allerg 2019; 12:401-413
Publikacje prezentujące wyniki badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej	
Padilla-Galo 2020	Padilla-Galo A, Levy-Abitbol R, Olveira C, Valencia Azcona B, Pérez Morales M, Rivas-Ruiz F, Tortajada-Goitia B, Moya-Carmona I, Levy-Naon A. Real-life experience with benralizumab during 6 months. BMC Pulm Med 2020; 20(1):184
Publikacja prezentująca wyniki w podgrupie chorych spełniających jednocześnie kryteria leczenia omalizumabem	
Chipps 2018	Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 120(5):504-511.e4
Publikacja prezentujące wyniki badań dla omalizumabu	
Chanez 2010	Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, de Lara MT, Blanco P, Moreau JF, Robinson P, Bourdeix I, Trunet P, Le Gros V, Humbert M, Molimard M. Omalizumab-induced decrease of FcξRI expression in patients with severe allergic asthma. Respir Med 2010; 104(11):1608-1617
Ayers 2004 (ETOPA)	Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy. 2004;59(7):701-708.
Niven 2008 (ETOPA)	Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. Respir Med. 2008;102(10):1371-1378.
Bousquet 2011 (EXALT)	Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. Allergy. 2011;66(5):671-678.
Siergiejko 2011 (EXALT)	Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut R. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. Current medical research and opinion. 2011;27(11):2223-2228.
Hanania 2011 (EXTRA)	Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. Ann Intern Med. 2011;154(9):573-582.
Hanania 2013 (EXTRA)	Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187(8):804-811

Humbert 2005 (INNOVATE)	Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hubert J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgecock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005;60(3):309-316.
Humbert 2008 (INNOVATE)	Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. Allergy. 2008;63(5):592-596.
Rubin 2012 (QUALITX)	Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). J Asthma 2012; 49(3):288-293
Li 2016 (Li 2020)	Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, Humphries M, Zhong N. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. Allergy Asthma Immunol Res 2016; 8(4):319-328
Li 2020 (Li 2020)	Li J, Wang C, Liu C, Kang J, Kong L, Huang Y, Liu S, Huang M, Wang L, Fogel R, Jaumont X, Yang J, Zhong N. Efficacy predictors of omalizumab in Chinese patients with moderate-to-severe allergic asthma: Findings from a post-hoc analysis of a randomised phase III study. World Allergy Organization Journal 2020

17.8 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – badania dotyczące benralizumabu

Bagnasco D, Brussino L, Bonavia M, Calzolari E, Caminati M, Caruso C, D'Amato M, De Ferrari L, Di Marco F, Imeri G, Di Bona D, Gilardenghi A, Guida G, Lombardi C, Milanese M, Nicolini A, Riccio A M, Rolla G, Santus P, Senna G, Passalacqua G. Efficacy of Benralizumab in severe asthma in real life and focus on nasal polyposis. Respir Med 2020; 171:106080	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl
Bergantini L, d'Alessandro M, Cameli P, Bianchi F, Sestini P, Bargagli E, Refini R M. Personalized Approach of Severe Eosinophilic Asthma Patients Treated with Mepolizumab and Benralizumab. Int Arch Allergy Immunol 2020; 181(10):746-753	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie, w którym z 28 pacjentów 8 było leczonych BEN; w badaniu nie sprecyzowano kryteriów włączenia odnośnie eozynofili i nie przedstawiono wyników w podgrupach eozynofilii ocenianych w ramach niniejszej analizy
Bjerrum A S, Skjold T, Schmid J M. Oral corticosteroid sparing effects of anti-IL5/ anti-IL5 receptor treatment after 2 years of treatment. Respir Med 2020; 176:106260	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie obserwacyjne, w którym oceniano redukcję zużycia OCS po zastosowaniu leczenia anty-IL5/anty-IL5 receptor (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), ale nie przedstawiono osobnych wyników dla benralizumabu, a efekt oceniano dla całej grupy leków, nie przedstawiono również wyników w zależności od wyjściowej eozynofili
Caruso C, Colantuono S, Tolusso B, Di Mario C, Pentassuglia A, Rumi G, Gremese E, Romano A, Gasbarrini A. Basophil activation test and serum IL-5 as possible monitor biomarkers in severe eosinophilic asthma patients treated with anti IL-5 drugs. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2020; 75(SUPPL 109):398	Brak poszukiwanych punktów końcowych - opis w formie listu do redakcji badania leków anty IL-5 w grupie 19 pacjentów; nie określono kryteriów włączenia odnośnie eozynofilii oraz nie przedstawiono wyników w podgrupach wyróżnionych ze względu na poszukiwaną eozynofilię; dodatkowo, w badaniu nie przedstawiono punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie
Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, Gossage DL, Ward CK, Wu Y, Wang B, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. The lancet respiratory medicine 2014; 2(11):878-890	Nieodpowiednia interwencja - badanie miało na celu ustalenie odpowiedniego dawkowania benralizumabu, uwzględniono ramiona w których lek stosowano w różnej dawce i w żadnym nie zastosowano obecnie zalecanej dawki 30 mg
Chia YL, Yan L, Yu B, Wang B, Barker P, Goldman M, Roskos L. Relationship Between Benralizumab Exposure and Efficacy for Patients With Severe Eosinophilic Asthma. Clin Pharmacol Ther 2019; 106(2):383-390	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza zależności pomiędzy farmakokinetyczna ekspozycją na benralizumab, a jego efektywnością kliniczną w populacji chorych biorących udział w badaniach klinicznych SIROCCO oraz CALIMA
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Chipps BE, Hirsch I, Trudo F, Alacqua M, Zangrilli JG. Benralizumab efficacy for patients with fixed airflow obstruction and severe, uncontrolled eosinophilic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2020; 124(1):79-86	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena skuteczności benralizumabu w podgrupach pacjentów wyróżnionych w zależności od obecności stałego ograniczenia przepływu powietrza (ang. fixed airway obstructions), w populacji chorych z badań SIROCCO oraz CALIMA
Chitguppi C, Patel P, Gandler A, Murphy K, Khoury Md T, Monostra P, Bork S, Toskala E, Rabinowitz M, Rosen M, Nyquist G, Most J. Effect of Benralizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma and Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Case Series. Am J Rhinol Allergy 2020:1945892420978351	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie sprecyzowano kryteriów włączenia odnośnie eozynofili i nie przedstawiono wyników w podgrupach eozynofilii ocenianych w ramach niniejszej analizy
Chung KF. 2-year safety and efficacy results for benralizumab. Lancet Respir Med 2019; 7(1):5-6	Brak poszukiwanych punktów końcowych - krótkie doniesienie w postaci listu do redakcji odnośnie 2-letnich wyników badania BORA, w którzy uczestniczyli pacjenci biorący udział w badaniach SIROCCO oraz CALIMA; nie przedstawiono wyników w podgrupach wyróżnionych ze względu na eozynofilię
Chupp G, Lugogo NL, Kline JN, Ferguson GT, Hirsch I, Goldman M, Zangrilli JG, Trudo F. Rapid onset of effect of benralizumab on morning peak expiratory flow in severe, uncontrolled asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2019; 122(5):478-485	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza zmian w PEF podczas terapii benralizumabem (model bayesowski) na podstawie danych z badań SIROCCO, CALIMA oraz ZONDA; nie przedstawiono wyników w podgrupach wyróżnionych ze względu na eozynofilię
Di Bona D, Minenna E, Albanesi M, Nettis E, Caiaffa M F, Macchia L. Benralizumab improves patient reported outcomes and functional parameters in difficult-to-treat patients with severe asthma: Data from a real-life cohort. Pulm Pharmacol Ther 2020; 64:101974	Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie oceniające stosowanie BEN w populacji 15 chorych z ciężką astmą; w badaniu nie sprecyzowano kryteriów włączenia odnośnie eozynofili i nie przedstawiono wyników w podgrupach eozynofilii ocenianych w ramach niniejszej analizy
Drick N, Milger K, Seeliger B, Fuge J, Korn S, Buhl R, Schuhmann M, Herth F, Kendziora B, Behr J, Kneidinger N, Bergmann K C, Taube C, Welte T, Suhling H. Switch from IL-5 to IL-5-Receptor α Antibody Treatment in Severe Eosinophilic Asthma. J Asthma Allergy 2020; 13:605-614	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie sprecyzowano kryteriów włączenia odnośnie eozynofili i nie przedstawiono wyników w podgrupach eozynofilii ocenianych w ramach niniejszej analizy; badanie oceniało przejście z leczenia anty IL-5 (mepolizumab, reslizumab) na leczenie inhibitorem receptora IL-5 (benralizumabem)
DuBuske L, Newbold P, Wu Y, Trudo F. Seasonal variability of exacerbations of severe, uncontrolled eosinophilic asthma and clinical benefits of benralizumab. Allergy and asthma proceedings 2018; 39(5):345-349	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc dla połączonych badań SIROCCO oraz CALIMA, w której analizowano sezonową zmienność zaostrzeń astmy u osób leczonych benralizumabem, w podgrupie chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/ul
Eger K, Kroes J A, Ten Brinke A, Bel E H. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. J Allergy Clin Immunol Pract 2020	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano odpowiedź na leczenie anty IL-5 (mepolizumabem, reslizumabem oraz benralizumabem) i scharakteryzowano pacjentów w poszczególnych kategoriach odpowiedzi, ale nie przedstawiono oceny skuteczności lub bezpieczeństwa benralizumabu w populacji pacjentów z eozynofilią w zakresie uwzględnianym w analizie
Ferguson GT, Cole J, Aurivillius M, Roussel P, Barker P, Martin UJ. Single-use autoinjector functionality and reliability for at-home administration of benralizumab for patients with severe asthma: GRECO trial results. J Asthma Allerg 2019; 12:363-373	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniono głównie użyteczność oraz niezawodność urządzenia do samodzielnej iniekcji benralizumabu - nie przedstawiono oceny skuteczności lub bezpieczeństwa tego leku w podziale na podgrupy wyróżnione względem wyjściowej eozynofilii
Ferguson GT, Mansur AH, Jacobs JS, Hebert J, Clawson C, Tao W, Wu Y, Goldman M. Assessment of an accessorized pre-filled syringe for home-administered benralizumab in severe asthma. J Asthma Allerg 2018; 11:63-72	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniono głównie użyteczność oraz niezawodność urządzenia do samodzielnej iniekcji benralizumabu - nie przedstawiono oceny skuteczności lub bezpieczeństwa tego leku w podziale na podgrupy wyróżnione względem wyjściowej eozynofilii
Izumo T, Tone M, Kuse N, Awano N, Tanaka A, Jo T, Yoshimura H, Minami J, Takada K, Inomata M. Effectiveness and safety of benralizumab for severe asthma in clinical practice (J-BEST): a prospective study. Ann Transl Med 2020; 8(7):438	Brak poszukiwanych punktów końcowych - prospektywne badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w japońskiej populacji pacjentów, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo benralizumabu - nie przedstawiono wyników w zależności od wyjściowej eozynofilii (w kryteriach włączenia nie definiowano wymagane poziomu eozynofilii)
Jackson DJ, Humbert M, Hirsch I, Newbold P, Garcia Gil E. Ability of Serum IgE Concentration to Predict Exacerbation Risk and Benralizumab Efficacy for Patients with Severe Eosinophilic Asthma. Adv Ther 2020; 37(2):718-729	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza badań SIROCCO oraz CALIMA, w której oceniano wpływ zawartości IgE w surowicy na częstość zaostrzeń astmy podczas terapii benralizumabem; w publikacji nie przedstawiono szczegółowych wyników dla poszukiwanych podgrup chorych; przedstawiono jedynie ogólną średnią liczbę zaostrzeń astmy dla określonych stężeń IgE oraz zakresów wyjściowej eozynofilii, ale takie dane dla populacji badań SIROCCO oraz CALIMA w bardziej dokładny sposób zostały

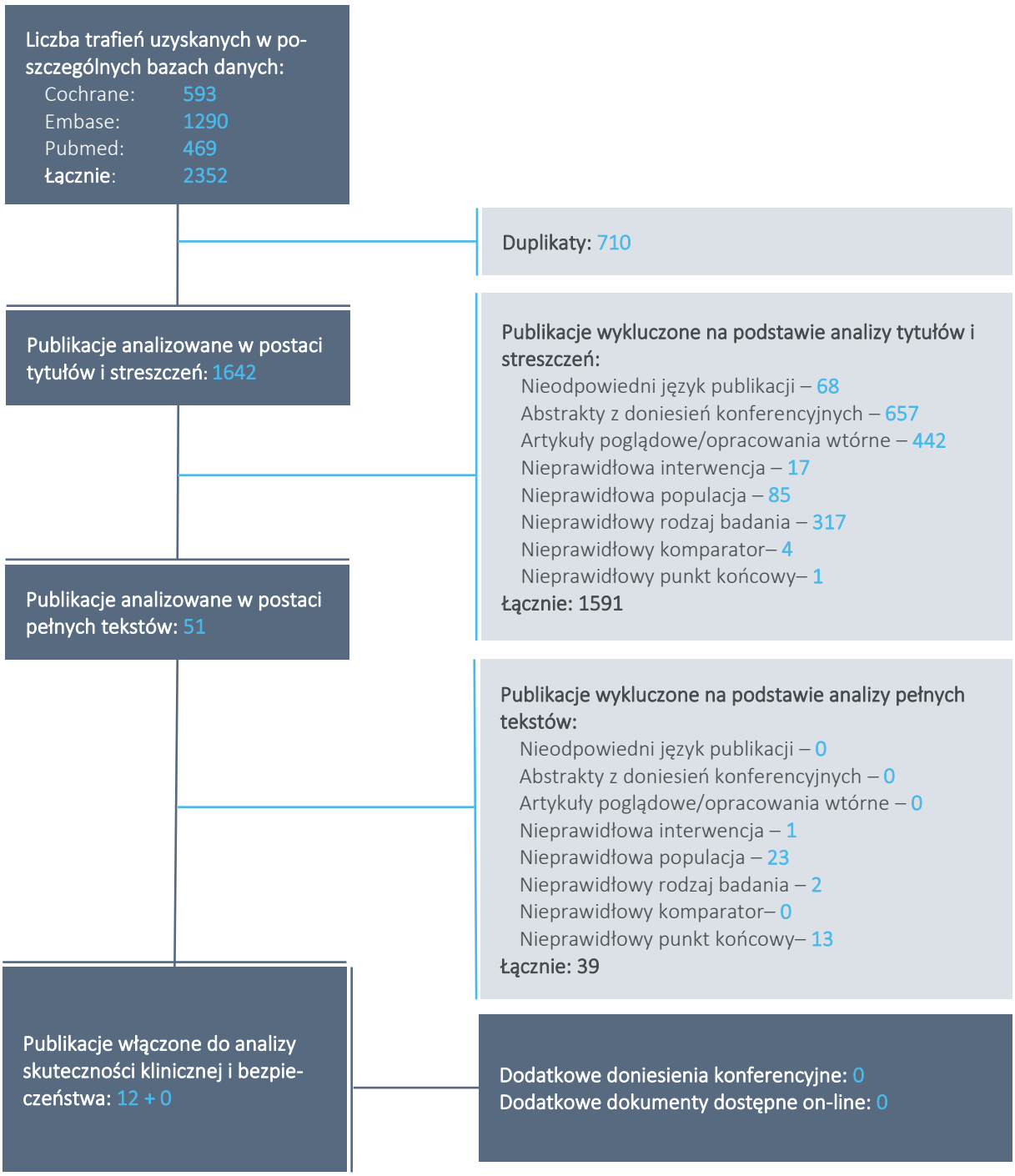
	przedstawione w innych publikacjach uwzględnionych w analizie (*FitzGerald 2018*, *Chipps 2018*)
Jungmayr P. Saving on steroids with antibodies: Patients with severe asthma benefit from new IL-5 receptor antagonist benralizumab. Mit Antikörpern Steroide sparen: Patienten mit schwerem Asthma profitieren von neuem Il-5-Rezeptorantagonisten Benralizumab 2017; 157(22)	Opracowanie wtórne - krótka notatka prasowa dotycząca benralizumabu, jako nowego leku pozwalającego zmniejszyć dawkowanie stosowanych kortykosteroidów w leczeniu ciężkiej astmy
Kavanagh J E, Hearn A P, Dhariwal J, d'Ancona G, Douiri A, Roxas C, Fernandes M, Green L, Thomson L, Nanzer A M, Kent B D, Jackson D J. Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. Chest 2020	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie prowadzono w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, a uwzględnieni pacjenci musieli się charakteryzować wyjściową eozynofilią na poziomie przynajmniej 300 komórek/µl
Khorasanizadeh M, Eskian M, Rezaei N. Reductions in Eosinophil Biomarkers by Benralizumab in Patients With Asthma. Acta Med Iran 2017; 55(5):352-353	Opracowanie wtórne - podsumowanie opinii badaczy o prowadzonym retrospektywnym badaniu dotyczącym benralizumabu, przedstawione w formie krótkiego listu do redakcji
Kotisalmi E, Hakulinen A, Mäkelä M, Toppila-Salmi S, Kauppi P. A comparison of biologicals in the treatment of adults with severe asthma - Real-life experiences. Asthma Res Pract 2020; 6(1)	Nieodpowiednia interwencja - badanie retrospektywne oceniające leki biologiczne w leczeniu ciężkiej astmy - benralizumab oceniano jako grupę leków anty IL5 i nie przedstawiono osobnych wyników dla tego konkretnego leku, ponadto nie przedstawiono wyników w podziale względem wyjściowej eozynofili
Kuruvilla M, Patrawala M, Levy JM, Shih J, Lee FE. Association of antieosinophil therapy with decreased body mass index in patients with severe asthma: A preliminary retrospective analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2019; 122(6):649-650	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wstępna analiza retrospektywna mająca na celu ocenę związku pomiędzy terapią przeciweozynofilową (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) w przebiegu ciężkiej astmy, a zmniejszeniem masy ciała leczonych pacjentów, przedstawiona w formie listu do redakcji
Latorre M, Bacci E, Seccia V, Bartoli M L, Cardini C, Cianchetti S, Cristofani L, Di Franco A, Miccoli M, Puxeddu I, Celi A, Paggiaro P. Upper and lower airway inflammation in severe asthmatics: a guide for a precision biologic treatment. Ther Adv Respir Dis 2020; 14:1753466620965151	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu opisano sposób doboru leczenia biologicznego do określonych charakterystyk stanu zapalnego dolnych i górnych dróg oddechowych - nie przedstawiono wyników dla oceny benralizumabu w poszukiwanej populacji chorych
Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, Busse WW, Wenzel S, Wu Y, Datta V, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. Journal of allergy and clinical immunology 2013; 132(5):1086-1096.e5	Nieodpowiednia interwencja - badanie I fazy, w którym benralizumab stosowano w dawkowaniu niezgodnym (dawkowanie dożylne według masy ciała oraz podskórnie stałe dawki 100 oraz 200 mg) z obecnie zalecanym (30 mg co 4 tygodnie dla pierwszych 3 dawek, następnie co 8 tygodni, podskórnie); głównym celem badania była ocena zmian w liczbie eozynofili w błonie śluzowej dróg oddechowych oraz w plwocinie
Lombardo N, Pelaia C, Ciriolo M, Della Corte M, Piazzetta G, Lobello N, Viola P, Pelaia G. Real-life effects of benralizumab on allergic chronic rhinosinusitis and nasal polyposis associated with severe asthma. Int J Immunopathol Pharmacol 2020; 34:2058738420950851	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl
Lugogo NL, Kreindler JL, Martin UJ, Cook B, Hirsch I, Trudo FJ. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2020	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki analizy post-hoc do badań *SIROCCO* oraz *CALIMA*, w której oceniano prawdopodobieństwo zmiany przypisanej wyjściowo grupy eozynofilii (<150, 150-300 oraz ≥ 300) podczas terapii benralizumabem, w zależności od wybranych charakterystyk pacjentów
Maselli DJ, Peters JI. 2017 - In severe asthma, benralizumab reduced daily oral glucocorticoid dose and asthma exacerbations at 6 months. ACP journal club 2017; 167(8):1-1	Opracowanie wtórne - krótkie podsumowanie badania *ZONDA* w formie notatki redakcyjnej, nie przedstawiono dodatkowych wyników, które nie byłyby zaprezentowane w publikacji pełnotekstowej dla tego badania
Matsuno O, Minamoto S. Rapid effect of benralizumab for severe asthma with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Pulm Pharmacol Ther 2020; 64:101965	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie sprecyzowano kryteriów włączenia odnośnie eozynofili i nie przedstawiono wyników w podgrupach eozynofilii ocenianych w ramach niniejszej analizy
Menzella F, Galeone C, Ruggiero P, Bagnasco D, Catellani C, Facciolongo N. Biologics and Bronchial Thermoplasty for severe refractory asthma treatment: From eligibility criteria to real practice. A cross-sectional study. Pulm Pharmacol Ther 2020; 60	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla benralizumabu; badanie ocenia możliwość zakwalifikowania danego pacjenta do leczenia benralizumabem oraz przedstawia charakterystyki kliniczne pacjentów leczonych benralizumabem w ośrodku autorów badania
Menzella F, Ruggiero P, Galeone C, Scelfo C, Bagnasco D, Facciolongo N. Significant improvement in lung function and asthma control after benralizumab treatment for severe refractory eosinophilic asthma. Pulm Pharmacol Ther 2020; 64:101966	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie sprecyzowano kryteriów włączenia odnośnie eozynofili i nie przedstawiono wyników w podgrupach eozynofilii ocenianych w ramach niniejszej analizy

Miralles López JC, Escudero Pastor AI, Carbonell Martínez A, Navarro Garrido C, Bonilla Pacheco Y, Petrik Petrik Y. Benralizumab in real life. J Investig Allergol Clin Immunol 2020:0	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia badanie skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej, opisano wyniki dla 10 chorych leczonych tym lekiem, ale nie przedstawiono wyników w zależności od wyjściowej eozynofilii pacjentów
Moran A M, Ramakrishnan S, Borg C A, Connolly C M, Couillard S, Mwasuku C M, Pavord I D, Hinks T S C, Lehtimäki L. Blood Eosinophil Depletion with Mepolizumab, Benralizumab, and Prednisolone in Eosinophilic Asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2020; 202(9):1314-1316	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie sprecyzowano kryteriów włączenia odnośnie eozynofili i nie przedstawiono wyników w podgrupach eozynofilii ocenianych w ramach niniejszej analizy
Moran AM, Ramakrishnan S, Borg CA, Connolly CM, Couillard S, Mwasuku CM, Pavord ID, Hinks TSC, Lehtimäki L. Blood Eosinophil Depletion with Mepolizumab, Benralizumab and Prednisolone in Eosinophilic Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2020	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki (przedstawione w formie listu do redakcji) dodatkowego badania prowadzonego w ramach większej próby "Oxford Airways Study", w którym oceniano czas do uzyskania 50% zmniejszenia liczby eozynofili we krwi po podaniu mepolizumabu, benralizumabu oraz prednizolonu; uwzględniono jedynie chorych z eozynofilią > 300 komórek/ul, ogółem benralizumab otrzymywało 6 osób
Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, Fiening JP, Kim K, Molfino NA. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. Am J Emerg Med 2015; 33(1):14-20	Nieodpowiednia interwencja - badanie z randomizacją oceniające pojedyncze podanie dożylne benralizumabu w dawce 0,3 mg/kg lub 1,0 mg/kg (w zależności od eozynofili) lub placebo, a więc dawkowanie niezgodne z obecnie zalecanym (30 mg podskórnie)
Numata T, Miyagawa H, Nishioka S, Okuda K, Utsumi H, Hashimoto M, Minagawa S, Ishikawa T, Hara H, Araya J, Kuwano K. Efficacy of benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: a retrospective, real-life study. BMC Pulm Med 2020; 20(1):207	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl
Ohta K, Adachi M, Tohda Y, Kamei T, Kato M, Mark Fitzgerald J, Takanuma M, Kakuno T, Imai N, Wu Y, Aurivillius M, Goldman M. Efficacy and safety of benralizumab in Japanese patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. Allergol Int 2018; 67(2):266-272	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa ocena do badania CALIMA, w której przedstawiono osobne wyniki dla podgrupy chorych pochodzących z Japonii (grupa ta została już uwzględniona w ramach oceny całej populacji badania *CALIMA*)
Panettieri RA Jr, Welte T, Shenoy KV, Korn S, Jandl M, Kerwin EM, Feijoo R, Barker P, Olsson RF, Martin UJ. Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA). J Asthma Allergy 2020; 13:115-126	Brak poszukiwanych punktów końcowych - próba kliniczna z randomizacją, w której porównano benralizumab z placebo u pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/ul (badanie *SOLANA*)
Park HS, Kim MK, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, Tohda Y. A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. Int Arch Allergy Immunol 2016; 169(3):135-145	Nieodpowiednia interwencja - badanie z randomizacją prowadzone w populacji koreańskiej i japońskiej, porównujące trzy dawki benralizumabu (2 mg, 20 mg lub 100 mg) z placebo - nie zastosowano benralizumabu w obecnie zalecanej dawce (30 mg podskórnie)
Park HS, Lee SH, Lee SY, Kim MK, Lee BJ, Werkström V, Barker P, Zangrilli JG. Efficacy and Safety of Benralizumab for Korean Patients With Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma. Allergy Asthma Immunol Res 2019; 11(4):508-518	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa ocena do badania SIROCCO w której przedstawiono osobne wyniki dla podgrupy chorych pochodzących z Korei Południowej
Pelaia C, Busceti MT, Crimi C, Carpagnano GE, Lombardo N, Terracciano R, Vatrella A, Pelaia G. Real-Life effects of benralizumab on exacerbation number and lung hyperinflation in atopic patients with severe eosinophilic asthma. Biomed Pharmacother 2020; 129:110444	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia badanie skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej, ale nie przedstawiono wyników w zależności od wyjściowej eozynofilii pacjentów, ponadto uwzględniono pacjentów z wyjściową eozynofilią > 300 komórek/ul
Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A, Rago GF, Crimi C, Terracciano R, Pelaia G. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: Assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. Pulm Pharmacol Ther 2019; 58	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia badanie skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej, uwzględniono pacjentów z wyjściową eozynofilią > 300 komórek/ul, w publikacji przedstawiono wyniki oceny po podaniu pojedynczej dawki benralizumabu
Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. Respir Med 2016; 111:21-29	Nieodpowiednia interwencja - badanie prezentuje dodatkową ocenę biomarkerów eozynofili po zastosowaniu benralizumabu, na podstawie danych z dwóch wcześniejszych badań - w obu stosowano niestandardowe (inne niż zalecana obecnie 30 mg podskórnie) dawki tego leku
Renner A, Marth K, Patocka K, Idzko M, Pohl W. Benralizumab rapidly improves asthma control in Austrian real-life severe eosinophilic asthmatics. Allergy 2020	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia wyniki badania prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, przedstawionego w formie listu do redakcji, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo benralizumabu w populacji chorych z ciężką astmą, ale nie przedstawiono wyników w zależności od

	eozynofilii pacjentów, nie podano również wyjściowej eozynofilii dla opisywanych chorych
Renner A, Marth K, Patocka K, Idzko M, Pohl W. Benralizumab rapidly improves asthma control in Austrian real-life severe eosinophilic asthmatics. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2020; 75(12):3272-3275	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie sprecyzowano kryteriów włączenia odnośnie eozynofili i nie przedstawiono wyników w podgrupach eozynofilii ocenianych w ramach niniejszej analizy
Schoppmeyer M. Severe bronchial asthma: Benralizumab stands the test. Schweres Asthma bronchiale: Benralizumab bewährt sich 2017; 35(3):73-75	Opracowanie wtórne - krótka notatka prasowa dotycząca benralizumabu, w której podsumowano badania *SIROCCO* oraz *CALIMA*
Sehmi R, Lim HF, Mukherjee M, Huang C, Radford K, Newbold P, Boulet LP, Dorscheid D, Martin JG, Nair P. Benralizumab attenuates airway eosinophilia in prednisone-dependent asthma. J Allergy Clin Immunol 2018; 141(4):1529-1532.e8	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza (substudy) wykonana w ramach badania ZONDA, przedstawiona w formie listu do redakcji, w której głównym celem była ocena zmian liczby eozynofili z ekspresją receptora IL-5 alfa podczas terapii benralizumabem
Shirai T, Akamatsu T, Hirai K, Watanabe H, Tamura K, Kishimoto Y, Saigusa M. Oscillometry improves earlier than spirometry after benralizumab initiation in severe asthma. Allergy 2020	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie (przedstawione w postaci listu do redakcji), mające na celu głównie ocenę wpływu terapii benralizumabem na parametry oscylometrii, nie przedstawiono wyników względem wyjściowej eozynofilii, nie podano również informacji o zastosowanej dawce benralizumabu
Sridhar S, Liu H, Pham T-H, Damera G, Newbold P. Modulation of blood inflammatory markers by benralizumab in patients with eosinophilic airway diseases. Respir Res 2019; 20(1)	Nieodpowiednia interwencja - dodatkowa analiza (ocena wpływu benralizumabu na markery stanu zapalnego) do badania mającego na celu ustalenie optymalnej dawki benralizumabu - nie zastosowano w nim obecnie zalecanego dawkowania 30 mg podskórnie
Zeitlin PL, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF, Goldman M. Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: Results from the phase iiib ALIZE trial. J Asthma Allerg 2018; 11:181-192	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia wyniki badania RCT AZALIA, którego głównym celem było ustalenie wpływu leczenia benralizumabem na efektywność sezonowej szczepionki przeciwko grypie; przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa benralizumabu, ale nie podano wyników w podziale według eozynofilii, nie podano również wyjściowej eozynofilii u uwzględnionych pacjentów

17.9 Proces wyszukiwania badań dla omalizumabu

Wykres 8. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla omalizumabu.



17.10 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – badania dotyczące omalizumabu

Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. J Asthma 2012; 49(2):144-152	Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu włączano chorych z przewlekłą astmą alergiczną, niewłaściwie kontrolowaną pomimo terapii co najmniej 4. stopnia według wytycznych NHLBI z 2007 r. (co najmniej średnie dawki ICS + LABA lub antagonista receptora leukotrienowego, zileuton lub teofilina); nie wyróżniono danych dla podgrupy chorych, którzy otrzymywali wysokie dawki ICS + LABA (terapia 5. i 6. stopnia wg NHLBI lub 4. stopnia wg GINA)
Boulet L-P, Chapman KR, Côté J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA, Laviolette M, Cleland LD, Deschesnes F, Su JQ, Devault A, Fick Jr RB, Cockcroft DW. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1997; 155(6):1835-1840	Nieodpowiednia interwencja - omalizumab podawany dożylnie (niezgodnie z obecnymi zaleceniami)
Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, Fox H, Hedgecock S, Blogg M, Cioppa GD. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy 2005; 60(3):302-308	Nieodpowiednia populacja - publikacja prezentuje połączone wyniki badań 7 prób RCT, które oceniały chorych z różnym stopniem ciężkości astmy
Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, Ayre G, Chen H, Thomas K, Blogg M, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. Respiratory medicine 2007; 101(7):1483-1492	Nieodpowiednia populacja - publikacja prezentuje połączone wyniki badań 7 prób RCT, które oceniały chorych z różnym stopniem ciężkości astmy; oceniano czynniki predykcyjne powodzenia terapii omalizumabem
Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. Chest 2004; 125(4):1378-1386	Nieodpowiednia populacja - połączona analiza danych z dwóch badań RCT, w których uwzględniono pacjentów z umiarkowanymi lub dużymi dawkami wziewnych kortykosteroidów, bez możliwości wyróżnienia podgrupy chorych otrzymujących wysokie dawki kortykosteroidów (badanie pierwotne wykorzystane w analizie również zostały wykluczone w niniejszej analizie)
Buhl R, Hanf G, Solèr M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, Champain K, Fox H, Thirlwell J. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. Eur Respir J 2002; 20(5):1088-1094	Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania RCT dotyczącego omalizumabu, które włączało chorych z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną leczonych średnimi lub wysokimi dawkami ICS i wykazującymi stabilizację objawów (brak zmian w stosowanych lekach przeciwastmatycznych, brak ostrych zaostrzeń choroby wymagających podania dodatkowych kortykosteroidów w okresie co najmniej 1 miesiąca przed wizytą skryningową)
Buhl R, Solèr M, Matz J, Townley R, O'Brien J, Noga O, Champain K, Fox H, Thirlwell J, Della Cioppa G. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. Eur Respir J 2002; 20(1):73-78	Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania RCT dotyczącego omalizumabu, które włączało chorych z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną leczonych średnimi lub wysokimi dawkami ICS i wykazującymi stabilizację objawów (brak zmian w stosowanych lekach przeciwastmatycznych, brak ostrych zaostrzeń choroby wymagających podania dodatkowych kortykosteroidów w okresie co najmniej 1 miesiąca przed wizytą skryningową)
Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, Canvin J. Omalizumab and the risk of malignancy: Results from a pooled analysis. J Allergy Clin Immunol 2012; 129(4):983-989.e6	Nieprawidłowy rodzaj badania - analiza połączonych 67 badań dotyczących omalizumabu (bez względu na wskazanie), mająca na celu ocenę ryzyka rozwoju nowotworu podczas terapii tym lekiem

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, Van As A, Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(2):184-190	Nieodpowiednia populacja – chorzy z ciężką astmą alergiczną, niekontrolowaną pomimo stosowania średnich dawek ICS (bez dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby); oceniana w badaniu populacja chorych nie otrzymywała więc wcześniej optymalnego leczenia przeciwastmatycznego (4. lub.5 stopień według wytycznych GINA); dodatkowo zaznaczono, że w trakcie okresu obserwacji zabronione było stosowanie jakichkolwiek innych leków przeciwastmatycznych poza ocenianymi – omalizumabem i wcześniejszymi ICS
Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: A pooled analysis. Curr Med Res Opin 2007; 23(10):2379-2386	Nieodpowiednia populacja - publikacja prezentuje połączone wyniki badań 7 prób RCT, które oceniały chorych z różnym stopniem ciężkości astmy
Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongracic JA, Chmiel JF, Steinbach SF, Calatroni A, Togias A, Thompson KM, Szefler SJ, Sorkness CA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med 2011; 364(11):1005-1015	Nieodpowiednia populacja – w badaniu uwzględniono dzieci oraz dorosłych chorych: uwzględniano pacjentów w wieku do 20 lat, średnia wieku wyniosła 11 lat i 60% chorych było w wieku 4-11 lat
Casale TB, Chipps BE, Rosén K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA, Greenberg S, Hanania NA. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. Allergy 2018; 73(2):490-497	Nieodpowiednia populacja – dodatkowa analiza w połączonej populacji badań *Soler 2001* oraz *Buse 2001*, w których oceniano pacjentów z astmą kontrolowaną na średnich dawkach ICS
Chipps B, Buhl R, Beeh KM, Fox H, Thomas K, Reisner C. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. Curr Med Res Opin 2006; 22(11):2201-2208	Nieodpowiednia populacja - publikacja prezentuje połączone wyniki badań 6 prób RCT, które oceniały chorych z różnym stopniem ciężkości astmy
Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(1):87-90	Nieodpowiednia populacja - połączona analiza danych z dwóch badań RCT, w których uwzględniono pacjentów z umiarkowanymi lub dużymi dawkami wziewnych kortykosteroidów, bez możliwości wyróżnienia podgrupy chorych otrzymujących wysokie dawki kortykosteroidów (badanie pierwotne wykorzystane w analizie również zostały wykluczone w niniejszej analizie)
Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. American journal of respiratory and critical care medicine 2004; 170(6):583-593	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono pacjentów z astmą łagodną do umiarkowanej, z objawami kontrolowanymi wyłącznie za pomocą beta2-mimetyków
Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, Fowler-Taylor A, Liu J, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(2):278-284	Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja oceniająca jakość życia chorych w badaniu RCT wykluczonym z niniejszego raportu ze względu na nieodpowiednią populację: ciężka astma alergiczna, niekontrolowana pomimo średnich dawek ICS
Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, Van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol 2013; 131(1):110-116e1	Nieodpowiednia populacja - astma z współistniejącym schorzeniem (alergiczny nieżyt nosa z występującymi polipami)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Hendeles L, Khan YR, Shuster JJ, Chesrown SE, Abu-Hasan M. Omalizumab therapy for asthma patients with poor adherence to inhaled corticosteroid therapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 114(1):58-62.e2	Nieodpowiednia populacja – badanie RCT dotyczące omalizumabu, w którym włączano chorych w wieku 6-26 lat, z niekontrolowaną astmą, leczonych ICS przez co najmniej 3 miesiące, z lub bez LABA lub leku antyleukotrienowego; brak możliwości wyróżnienia wyników dla chorych w wieku co najmniej 12; ponadto w badaniu nie przedstawiono danych dotyczących rozkładu schematów terapii astmy, nie wiadomo zatem jaki odsetek pacjentów w rzeczywistości otrzymywał leczenie 4 stopnia według GINA (wysokie dawki ICS + lek z grupy LABA lub inny przeciwastmatyczny)
Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Cioppa GD. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy 2004; 34(4):632-638	Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu włączano chorych z ciężką astmą alergiczną, którzy wymagali terapii flutykazonem w dawce co najmniej 1000 µg/dzień; dodatkowo w ramach terapii przeciwastmatycznej dozwolone było stosowanie SABA i LABA, a także doustnych kortykosteroidów (dane dotyczące chorych wymagających leków z tej grupy opisano w innej publikacji, jednak nie przedstawiono dla niej referencji źródłowej); nie było możliwe stwierdzenie jaki odsetek chorych w populacji ogółem stosował leczenie adekwatne do stopnia ciężkości astmy (wg GINA) –wysokie dawki ICS + LABA lub inny lek kontrolujący objawy choroby
Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. Respiration 2012; 83(6):520-528	Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu nie przedstawiono punktów końcowych, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim względem benralizumabu
Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. Allergy 2009; 64(1):81-84	Nieodpowiednia populacja - dodatkowa publikacja do badania RCT dotyczącego omalizumabu, które wykluczono z niniejszego raportu ze względu na nieodpowiednią populację: chorzy z umiarkowaną lub ciężką astmą, z alergicznym nieżytem nosa, otrzymujący leczenie 3. stopnia według wytycznych GINA
Karpel J, Massanari M, Geba G P, Kianifard F, Inhaber N, Zeldin R K. Effectiveness of omalizumab in reducing corticosteroid burden in patients with moderate to severe persistent allergic asthma. Annals of allergy, asthma & immunology 2010; 105(6):465-470	Nieodpowiednia populacja - połączona analiza danych z dwóch badań RCT, w których uwzględniono pacjentów z umiarkowanymi lub dużymi dawkami wziewnych kortykosteroidów, bez możliwości wyróżnienia podgrupy chorych otrzymujących wysokie dawki kortykosteroidów (badanie pierwotne wykorzystane w analizie również zostały wykluczone w niniejszej analizie)
Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91(2):154-159	Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentująca długoterminowe wyniki badania RCT dotyczącego omalizumabu, w którym włączano chorych z ciężką astmą, niekontrolowaną pomimo stosowania średnich dawek ICS
Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, Luskin AT, Solari PG. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. J Allergy Clin Immunol 2017; 140(1):162-169.e2	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT typu "withdrawal study", w którym oceniano utrzymywanie się efektów omalizumabu po zaprzestaniu jego leczenia; w większości uwzględniono pacjentów z badania EXCELS, których randomizowano do kontynuacji lub przerwania leczenia omalizumabem

Luskin AT, Kosinski M, Bresnahan BW, Ashby M, Wong DA. Symptom control and improved functioning: the effect of omalizumab on asthma-related quality of life (ARQL). J Asthma 2005; 42(10):823-827	Nieodpowiednia populacja - połączona analiza danych z dwóch badań RCT, w których uwzględniono pacjentów z umiarkowanymi lub dużymi dawkami wziewnych kortykosteroidów, bez możliwości wyróżnienia podgrupy chorych otrzymujących wysokie dawki kortykosteroidów (badanie pierwotne wykorzystane w analizie również zostały wykluczone w niniejszej analizie)
Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. Respir Med 2010; 104(2):188-196	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono połączoną analizę badań RCT (uwzględniono badania z umiarkowaną do ciężkiej astmą, bez możliwości wyróżnienia podgrupy z ciężką astmą), w której oceniano wpływ omalizumabu na eozynofilię (nie przedstawiono wyników skuteczności omalizumabu w zależności od eozynofilii)
Massanari M, Kianifard F, Zeldin RK, Geba GP. Efficacy of omalizumab in cat-allergic patients with moderate-to-severe persistent asthma. Allergy and asthma proceedings 2009; 30(5):534-539	Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza w połączonej populacji badań *Soler 2001* oraz *Buse 2001*, w których oceniano pacjentów z astmą kontrolowaną na średnich dawkach ICS – publikacja przedstawia analizę w podgrupie pacjentów z alergią na sierść kota
Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, Zeldin RK. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 125(2):383-389	Nieodpowiednia populacja - pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej astmą, nieodpowiednio kontrolowani terapią wziewnymi kortykosterydami; wykluczono pacjentów z zaostrzeniami astmy wymagającymi dodatkowego leczenia systemowymi kortykosteroidami
Maykut RJ, Kianifard F, Geba GP. Response of older patients with IgE-mediated asthma to omalizumab: a pooled analysis. J Asthma 2008; 45(3):173-181	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza połączonych danych z badań RCT oceniających pacjentów z różnym stopniem ciężkości: ocena efektywności omalizumabu wśród chorych w wieku ≥ 50 lat
Mukherjee M, Kjarsgaard M, Radford K, Huang C, Leigh R, Dorscheid DR, Lemiere C, Boulet L-P, Waserman S, Martin J, et al. Omalizumab in patients with severe asthma and persistent sputum eosinophilia. Allergy, asthma and clinical immunology 2019; 15(1)	Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu nie przedstawiono punktów końcowych, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim względem benralizumabu, ponadto badanie było bardzo małą próbą, w której wzięło udział jedynie 11 osób
Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. Respirology (carlton, vic) 2009; 14(8):1156-1165	Brak poszukiwanych punktów końcowych – chorzy otrzymujący leczenie 3. lub 4. stopnia według wytycznych GINA; brak możliwości wyróżnienia wyników dla chorych z ciężką astmą (leczenie 4. stopnia wg GINA)
Pasha MA, Jourd'Heuil D, Jourd'Heuil F, Mahon L, Romero F, Feustel PJ, Evans M, Smith T, Mitchell J, Gendapodi P, De-Meyere-Coursey KC, Townley RG. The effect of omalizumab on small airway inflammation as measured by exhaled nitric oxide in moderate-to-severe asthmatic patients. Allergy Asthma Proc 2014; 35(3):241-249	Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu nie przedstawiono punktów końcowych, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim względem benralizumabu
Prieto L, Gutiérrez V, Colás C, Tabar A, Pérez-Francés C, Bruno L, Uixera S. Effect of omalizumab on adenosine 5′-monophosphate responsiveness in subjects with allergic asthma. Int Arch Allergy Immunol 2006; 139(2):122-131	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono pacjentów z astmą łagodną do umiarkowanej, ze stabilizacją objawów w okresie co najmniej 3 miesięcy przed skryningiem

Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, Thirlwell J, Gupta N, Della Cioppa G. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J 2001; 18(2):254-261	Nieodpowiednia populacja – chorzy z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną, otrzymujący średnie lub wysokie dawki ICS, ze stabilizacją objawów (brak zmian w stosowanych lekach przeciwastmatycznych, brak ostrych zaostrzeń choroby wymagających podania dodatkowych kortykosteroidów w okresie co najmniej 1 miesiąca przed wizytą skryningową)
Sthoeger ZM, Eliraz A, Asher I, Berkman N, Elbirt D. The beneficial effects of Xolair (omalizumab) as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available treatment (GINA 2002 step IV)--the Israeli arm of the INNOVATE study. Isr Med Assoc J 2007; 9(6):472-475	Nieprawidłowy rodzaj badania - dodatkowa analiza do badania *INNOVATE* w podgrupie chorych z Izraela
van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA, van Wijngaarden S, Ayre G, Mauad T, Hiemstra PS, Sterk PJ, Rabe KF. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. Allergy 2009; 64(1):72-80	Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu nie przedstawiono punktów końcowych, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim względem benralizumabu
Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, Fox H, Surrey K. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. Allergy 2004; 59(7):709-717	Nieodpowiednia populacja – chorzy z umiarkowaną lub ciężką astmą, z alergicznym nieżytem nosa, otrzymujący leczenie 3. stopnia według wytycznych GINA
Wahn U, Martin C, Freeman P, Blogg M, Jimenez P. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. Allergy 2009; 64(12):1780-1787	Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu nie przedstawiono punktów końcowych, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim względem benralizumabu
Zielen S, Lieb A, De La Motte S, Wagner F, de Monchy J, Fuhr R, Munzu C, Koehne-Voss S, Rivière GJ, Kaiser G, Erpenbeck VJ. Omalizumab protects against allergen- induced bronchoconstriction in allergic (immunoglobulin E-mediated) asthma. Int Arch Allergy Immunol 2013; 160(1):102-110	Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu nie przedstawiono punktów końcowych, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim względem benralizumabu

17.11 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia.

17.12 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, Casale T, Chivato T, Corren J, Del Giacco S, Eiwegger T, Firinu D, Gern JE, Hamelmann E, Hanania N, Mäkelä M, Hernández-Martín I, Nair P, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Papi A, Park HS, Pérez de Llano L, Posso M, Rocha C, Quirce S, Sastre J, Shamji M, Song Y, Steiner C, Schwarze J, Alonso-Coello P, Palomares O, Jutel M. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo leczenia benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem, omalizumabem i reslizumabem u chorych z ciężką astmą eozynofilową; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl

biologicals in severe asthma. Allergy 2020; 75(5):1023-1042	
Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, Alonso-Coello P, Akdis C, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, Corren J, Del Giacco S, Eiwegger T, Firinu D, Gern JE, Hamelmann E, Hanania N, Mäkelä M, Martín IH, Nair P, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Papi A, Park HS, Pérez de Llano L, Quirce S, Sastre J, Shamji M, Schwarze J, Canelo-Aybar C, Palomares O, Jutel M. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy 2020; 75(5):1043-1057	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo leczenia benralizumabem, dupilumabem i omalizumabem u chorych z ciężką astmą eozynofilową; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Agumadu VC, Ramphul K, Mejias SG, Sonaye R, Sombans S, Lohana P. A Review of Three New Anti-interleukin-5 Monoclonal Antibody Therapies for Severe Asthma. Cureus 2018; 10(8):e3216	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający stosowanie benralizumabu, mepolizumabu i reslizumabu u chorych z ciężką astmą; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Al Efraij K, FitzGerald JM. Benralizumab for the add-on maintenance treatment of patients with severe asthma aged 12 years and older with an eosinophilic phenotype. Expert Rev Clin Pharmacol 2018; 11(7):669-676	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie na temat stosowanie benralizumabu jako terapii *add-on* u chorych na ciężką astmę eozynofilową w wieku ≥ 12 lat; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Ando K, Tanaka A, Sagara H. Comparative efficacy and safety of dupilumab and benralizumab in patients with inadequately controlled asthma: A systematic review. Int J Mol Sci 2020; 21(3)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, zestawiający benralizumab i dupilumab u chorych z niewłaściwie kontrolowaną astmą; w opracowaniu odnaleziono informacje na temat skuteczności benralizumabu w podgrupie pacjentów z początkową wyjściową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl z prób *CALIMA* i *SIROCCO*, ale były to analizy poboczne, niestanowiące głównego celu opracowania
Antoniu SA. Benralizumab as a potential treatment of asthma. Expert Opin Biol Ther 2017; 17(7):895-900	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie na temat benralizumabu jako potencjalnej terapii astmy; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Bagnasco D, Caminati M, Ferrando M, Aloè T, Testino E, Canonica GW, Passalacqua G. Anti-IL-5 and IL-5Ra: Efficacy and safety of new therapeutic strategies in severe uncontrolled asthma. BioMed Res Int 2018; 2018	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo nowych terapii anty-IL-5 i IL-5Ra w leczeniu ciężkiej, niekontrolowanej astmy; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Bateman E D, Khan A H, Xu Y, Guyot P, Chao J, Kamat S, Rowe P, Burnett H, Msihid J, Weinreich D, Pavord I D. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. Respiratory Medicine 2020	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w ramach którego wykonano porównanie pośrednie dupilumabu z pozostałymi lekami anty IL-5 - porównanie z benralizumabem przeprowadzono jedynie w populacji ≥ 300 komórek/ul, więc w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Bel EH, ten Brinke A. New Anti-Eosinophil Drugs for Asthma and COPD: Targeting the Trait!. Chest 2017; 152(6):1276-1282	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie na temat nowych leków antyeozynofilowych w terapii astmy i POChP; nie przedstawiono informacji, na podstawie których

	można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, Xu X. Matching-adjusted comparison of oral corticosteroid reduction in asthma: Systematic review of biologics. Clin Exp Allergy 2020; 50(4):442-452	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z wykorzystaniem MAIC, zestawiające benralizumab, mepolizumab i dupilumab u chorych z astmą; w opracowaniu odnaleziono informacje na temat skuteczności benralizumabu w podgrupie pacjentów z wyjściową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl, ale były to analizy poboczne, niestanowiące głównego celu opracowania i dotyczyły badania *ZONDA*, w którym ogółem włączano pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl
Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, Xu X. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. Eur Respir J 2018; 52(5)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza MAIC z przeglądem systematycznym mająca na celu porównanie benralizumabu z mepolizumabem i reslizumabem u chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Brussino L, Heffler E, Bucca C, Nicola S, Rolla G. Eosinophils Target Therapy for Severe Asthma: Critical Points. BioMed Res Int 2018; 2018	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie na temat terapii antyeozynofilowej w leczeniu ciężkiej astmy; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, Bratton DJ, Gunsoy NB. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. J Allergy Clin Immunol 2019; 143(1):190-200.e20	Brak poszukiwanych punktów końcowych - porównanie pośrednie benralizumabu, mepolizumabu i reslizumabu u chorych z ciężką astmą na podstawie danych z przeprowadzonego przeglądu systematycznego; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu - wyniki w niektórych z tych podgrup przedstawiono jedynie jako rezultaty porównania pośredniego
Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. Allergol Int 2019; 68(2):158-166	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie na temat leków biologicznych w leczeniu ciężkiej astmy; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, Bourdin A. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. Clin Exp Allergy 2017; 47(1):129-138	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, porównujący terapie anty-IL-5 u chorych z ciężką astmą; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Calzetta L, Matera MG, Rogliani P. Monoclonal antibodies in severe asthma: is it worth it?. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2019; 15(6):517-520	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie na temat zastosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu ciężkiej astmy; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Caminati M, Bagnasco D, Vaia R, Senna G. New horizons for the treatment of severe, eosinophilic asthma: Benralizumab, a novel precision biologic. Biol Targets Ther 2019; 13:89-95	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd określony jako „*selective*" na temat stosowania benralizumabu w terapii ciężkiej astmy eozynofilowej; w opracowaniu odnaleziono informacje na temat skuteczności benralizumabu w podgrupie pacjentów z wyjściową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl, ale był to tylko opis wyników

	badania *ZONDA*, w którym ogółem włączano pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl
Caminati M, Menzella F, Guidolin L, Senna G. Targeting eosinophils: Severe asthma and beyond. Drugs Context 2019; 8	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd określony jako „*selective*" na temat stosowania benralizumabu w leczeniu ciężkiej astmy oraz innych schorzeń; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M. Reslizumab Compared with Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7(1):122-130.e1	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący reslizumab i benralizumab u chorych z astmą eozynofilową; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Cataldo D, Louis R, Michils A, Peché R, Pilette C, Schleich F, Ninane V, Hanon S. Severe asthma: oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways. J Asthma 2020	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający u dorosłych chorych z ciężką astmą wpływ stosowania leków biologicznych na redukcję stosowania doustnych kortykosteroidów; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Chen C, Wen T, Wei L. Different IL-5 monoclonal antibody agents in treating severe asthma patients: A systemic review and network meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). Int J Clin Exp Med 2019; 12(6):6512-6519	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający różne przeciwciała monoklonalne IL-5 w leczeniu chorych z ciężką astmą; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases. Discov Med 2012; 13(71):305-312	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie na temat inhibicji IL-5 w leczeniu ciężkiej astmy; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Cushen B, Menzies-Gow A. Benralizumab: an updated treatment of eosinophilic asthma. Expert Rev Respir Med 2020; 14(5):435-444	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie przedstawiające zaktualizowane informacje na temat stosowania benralizumabu w terapii astmy eozynofilowej; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Dávila González I, Moreno Benítez F, Quirce S. Benralizumab: A New approach for the treatment of severe eosinophilic asthma. J Invest Allergol Clin Immunol 2019; 29(2):84-93	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie przedstawiające ocenę benralizumabu w terapii ciężkiej astmy eozynofilowej; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: A systematic review and network meta-analysis. Respir Res 2019; 20(1)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, oceniający stosowanie przeciwciał monoklonalnych w leczeniu astmy typu 2; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl (w suplemencie do publikacji znaleziono tylko 1-zdaniową informację o braku poprawy FEV_1 zarówno w podgrupie chorych z eozynofilią < 300 vs ≥ 300 komórek/µl)

Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 (9)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat terapii anty-IL-5 w leczeniu astmy; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab - A humanized mAb to IL-5Rα with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - A novel approach for the treatment of asthma. Expert Opin Biol Ther 2012; 12(1):113-118	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie przedstawiające ocenę benralizumabu w terapii astmy; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
He L-L, Zhang L, Jiang L, Xu F, Fei D-S. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: A pairwise and Bayesian network meta-analysis. Int Immunopharmacol 2018; 64:223-231	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową na temat terapii anty-IL-5 w leczeniu astmy; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Hearn A P, Kent B D, Jackson D J. Biologic treatment options for severe asthma. Curr Opin Immunol 2020; 66:151-160	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja ogólnie opisuje dostępne terapie biologiczne w leczeniu ciężkiej astmy - nie podano informacji pozwalających zakwalifikować to opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak opisu procesu wyszukiwania przytaczanych badań)
Hillas G, Fouka E, Papaioannou AI. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. Expert Rev Respir Med 2020; 14(4):353-365	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat mechanizmu działania, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania benralizumabu i mepolizumabu u chorych z ciężką astmą eozynofilową; w opracowaniu odnaleziono informacje na temat skuteczności benralizumabu w podgrupie pacjentów z wyjściową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl oraz w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl, ale był to jedynie skrócony opis wyników badań *CALIMA* i *SIROCCO* (na podstawie uwzględnionych w niniejszym raporcie publikacji *Bleecker 2016*, *FitzGerald 2016* i *Goldman 2017*)
Hilvering B, Xue L, Pavord ID. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. Ther Adv Respir Dis 2015; 9(4):135-145	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie przedstawiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-IL-5 w ramach opornej na leczenie astmy eozynofilowej; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. Lung 2018	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową na temat terapii anty-IL-5, -IL-4 i -IL3 w leczeniu astmy eozynofilowej; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Jackson DJ, Korn S, Mathur SK, Barker P, Meka VG, Martin UJ, Zangrilli JG. Safety of Eosinophil-Depleting Therapy for Severe, Eosinophilic Asthma: Focus on Benralizumab. Drug Saf 2020; 43(5):409-425	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie przedstawiające ocenę bezpieczeństwa benralizumabu w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Jackson K, Bahna SL. Hypersensitivity and adverse reactions to biologics for asthma and allergic diseases. Expert Rev Clin Immunol 2020; 16(3):311-319	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny analizujący nadwrażliwość i zdarzenia niepożądane w ramach stosowania leków biologicznych w astmie i chorobach alergicznych; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we

	krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Kardas G, Kuna P, Panek M. Biological Therapies of Severe Asthma and Their Possible Effects on Airway Remodeling. Front Immunol 2020; 11:1134	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja ogólnie opisuje dostępne terapie biologiczne w leczeniu ciężkiej astmy oraz ich potencjalny wpływ na przekształcanie (remodeling) dróg oddechowych - nie podano informacji pozwalających zakwalifikować to opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak opisu procesu wyszukiwania badań uwzględnianych w opisie)
Khorasanizadeh M, Eskian M, Assa'ad AH, Camargo Jr CA, Rezaei N. Efficacy and Safety of Benralizumab, a Monoclonal Antibody against IL-5Rα, in Uncontrolled Eosinophilic Asthma. Int Rev Immunol 2016; 35(4):294-311	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w leczeniu niekontrolowanej astmy eozynofilowej; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Koski RR, Grzegorczyk KM. Comparison of Monoclonal Antibodies for Treatment of Uncontrolled Eosinophilic Asthma. J Pharm Pract 2019	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny porównujący przeciwciała monoklonalne stosowane w terapii niekontrolowanej astmy eozynofilowej; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Kroes J A, Zielhuis S W, van Roon E N, Ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. Biochem Pharmacol 2020; 179:113978	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd oceniał czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie biologiczne w ciężkiej astmie - uwzględniono w ocenie benralizumab, ale w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Kupczyk M, Kuna P. Benralizumab: An anti-IL-5 receptor α monoclonal antibody in the treatment of asthma. Immunother 2018; 10(5):349-359	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat benralizumabu w terapii astmy; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Lee T, Nair P, Corrigan C J. Review of monoclonal antibody therapies in asthma and allergic diseases-a new paradigm for precision medicine. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology 2020; 38(2):78-90	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd dotyczył oceny terapii ciężkiej astmy przeciwciałami monoklonalnymi - uwzględniono w ocenie benralizumab, ale w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Liu T, Wang F, Wang G, Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Front Med 2018; 12(3):340-349	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność i bezpieczeństwo benralizumabu w terapii astmy eozynofilowej; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Liu W, Ma X, Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019; 98(22):e15868	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający bezpieczeństwo benralizumabu w terapii umiarkowanej do ciężkiej astmy eozynofilowej; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Mahdavian M, Brothers C, Asghari S, Mallay S, Pike J. Impact of benralizumab on asthma control, asthma-related quality of life and lung function in patients with poorly controlled eosinophilic asthma: A systematic review and	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność, bezpieczeństwo i wpływ na jakość życia benralizumabu w terapii słabo kontrolowanej astmy eozynofilowej; w opracowaniu nie

meta-analysis. Can J Respir Crit Care Sleep Med 2019; 3(2):106-111	odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl; dodatkowo w przedstawionych metaanalizach uwzględniono również badanie BISA, uwzględniające chorych z łagodną do umiarkowanej astmą, otrzymujących niskie do umiarkowanych dawki ICS+LABA
Mahdavian M, Mallay SA, Asghari S, Voduc N, Pike JC. Effect of benralizumab on asthma exacerbation rates in patients with severe asthma: Systematic review and meta-analysis. Can J Respir Crit Care Sleep Med 2019	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat wpływu benralizumabu na częstość zaostrzeń u chorych z ciężką astmą; w opracowaniu odnaleziono informację na temat rocznej częstości zaostrzeń w podgrupie pacjentów z wyjściową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl oraz w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl, ale był to jedynie skrócony opis wyników badań odpowiednio *ZONDA* oraz *CALIMA* i *SIROCCO*; w przeprowadzonych w opracowaniu metaanalizach zbiorczych badań wykorzystano natomiast oba schematy dawkowania benralizumabu stosowane w badaniach (Q8W i Q4W) i/lub uwzględniając zarówno pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej zestawieniu < 300, jak i ≥ 300 komórek/µl
Maselli DJ, Rogers L, Peters JI. Benralizumab, an add-on treatment for severe eosinophilic asthma: evaluation of exacerbations, emergency department visits, lung function, and oral corticosteroid use. Ther Clin Risk Manag 2018; 14:2059-2068	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat benralizumabu w terapii ciężkiej astmy eozynofilowej; w opracowaniu przedstawiono skrótowe wyniki z badania *ZONDA* [eozynofilia ≥ 150 komórek/µl] oraz prób *CALIMA* i *SIROCCO* [w drugiej wyróżniono podgrupy chorych z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej < 300 i ≥ 300 komórek/µl], jednak analizy w tych podgrupach nie stanowiły głównego celu przeglądu
Matucci A, Maggi E, Vultaggio A. Eosinophils, the IL-5/IL-5Rα axis, and the biologic effects of benralizumab in severe asthma. Respir Med X 2019; 1	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat benralizumabu w terapii ciężkiej astmy; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Matucci A, Vultaggio A, Danesi R. The use of intravenous versus subcutaneous monoclonal antibodies in the treatment of severe asthma: A review. Respir Res 2018; 19(1)	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne porównujące podskórne i dożylne podanie przeciwciał monoklonalnych w terapii ciężkiej astmy; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Menzella F, Biava M, Bagnasco D, Galeone C, Simonazzi A, Ruggiero P, Facciolongo N. Efficacy and steroid-sparing effect of benralizumab: Has it an advantage over its competitors?. Drugs Context 2019; 8	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd określony jako „*selective*" na temat wpływu benralizumabu na redukcję stosowania doustnych kortykosteroidów; w opracowaniu odnaleziono informacje na temat skuteczności benralizumabu w podgrupie pacjentów z wyjściową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl, ale był to tylko opis wyników badania *ZONDA*, w którym ogółem włączano pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl
Menzella F, Latorre M, Ruggiero P, Bagnasco D, Heffler E. Reduction of oral corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with Benralizumab: could it represent a marker of treatment efficacy?. Expert Opin Biol Ther 2019; 19(7):601-606	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające redukcję stosowanie doustnych kortykosteroidów w ramach leczenia benralizumabem u chorych z ciężką astmą eozynofilową; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Menzella F, Lusuardi M, Galeone C, Facciolongo N, Zucchi L. The clinical profile of benralizumab in the management	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające kliniczny profil benralizumabu

of severe eosinophilic asthma. Ther Adv Respir Dis 2016; 10(6):534-548	stosowanego u chorych z ciężką astmą eozynofilową; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Menzella F, Ruggiero P, Ghidoni G, Fontana M, Bagnasco D, Livrieri F, Scelfo C, Facciolongo N. Anti-il5 therapies for severe eosinophilic asthma: Literature review and practical insights. Journal of Asthma and Allergy 2020; 13:301-313	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd dotyczył oceny terapii ciężkiej astmy lekami anty IL-5 - uwzględniono w ocenie benralizumab, ale w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. Allergol Int 2020; 69(2):178-186	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii anty-IL-5 w leczeniu chorób eozynofilowych; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Passalacqua G, Matucci A, Vultaggio A, Bagnasco D, Mincarini M, Maggi E, Canonica GW. The safety of monoclonal antibodies in asthma. Expert Opin Drug Saf 2016; 15(8):1087-1095	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych w terapii astmy; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, Busceti MT, Garofalo E, Lombardo N, Terracciano R, Pelaia G. Benralizumab: From the basic mechanism of action to the potential use in the biological therapy of severe eosinophilic asthma. BioMed Res Int 2018; 2018	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania benralizumabu w terapii ciężkiej astmy eozynofilowej; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, Terracciano R, Pelaia G. Benralizumab in the treatment of severe asthma: Design, development and potential place in therapy. Drug Des Dev Ther 2018; 12:619-628	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania benralizumabu w terapii ciężkiej astmy; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Ramonell RP, Iftikhar IH. Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis. Lung 2020; 198(1):95-103	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową na temat wpływu terapii anty-IL-5, anty-IL-5R i anty-IL13 na zaostrzenia astmy; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl; ogólnie w przeglądzie uwzględniano pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 250 komórek/µl
Saco TV, Pepper AN, Lockey RF. Benralizumab for the treatment of asthma. Expert Rev Clin Immunol 2017; 13(5):405-413	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania benralizumabu w terapii astmy; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Tan LD, Bratt JM, Godor D, Louie S, Kenyon NJ. Benralizumab: A unique IL-5 inhibitor for severe asthma. J Asthma Allerg 2016; 9:71-81	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania benralizumabu w terapii ciężkiej astmy; nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Tian BP, Zhang GS, Lou J, Zhou HB, Cui W. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Asthma 2018; 55(9):956-965	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania benralizumabu w astmie eozynofilowej; w opracowaniu odnaleziono tylko skrótowe informacje o redukcji rocznej częstości zaostrzeń i FEV_1 w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej w

	zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl w z badań *CALIMA* i *SIROCCO*, ale nie była to analiza główna opracowania
Walsh G M. Anti-IL-5 monoclonal antibodies for the treatment of asthma: an update. Expert Opin Biol Ther 2020; 20(10):1237-1244	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd dotyczył oceny terapii ciężkiej astmy lekami anty IL-5 - uwzględniono w ocenie benralizumab, ale w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Walsh GM. An update on emerging drugs for asthma. Expert Opin Emerg Drugs 2012; 17(1):37-42	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat leków ratunkowych w terapii astmy; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Walsh GM. Anti-IL-5 monoclonal antibodies for the treatment of asthma: an update. Expert Opin Biol Ther 2020:1-7	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat terapii anty-IL-5 w leczeniu astmy; w opracowaniu odnaleziono informacje na temat skuteczności benralizumabu w podgrupie pacjentów z wyjściową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl, ale był to tylko opis wyników badania *ZONDA*, w którym ogółem włączano pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl
Walsh GM. Biologics targeting IL-5, IL-4 or IL-13 for the treatment of asthma–an update. Expert Rev Clin Immunol 2017; 13(2):143-149	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat terapii anty-IL-5, anty-IL-5R o anty-IL13 w leczeniu astmy; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µ
Walsh GM. Recent developments in the use of biologics targeting IL-5, IL-4, or IL-13 in severe refractory asthma. Expert Rev Respir Med 2018; 12(11):957-963	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat zastosowania terapii anty-IL-5, anty-IL-4 i anty-IL-13 u chorych z ciężką i oporną na leczenie astmą; w opracowaniu odnaleziono informacje na temat skuteczności benralizumabu w podgrupie pacjentów z wyjściową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl, ale był to tylko skrócony opis wyników badania *ZONDA*, w którym ogółem włączano pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl, a także analizy *Goldman 2017* z badań *CALIMA* i *SIROCCO* (uwzględnionej w niniejszej analizie)
Walter S, Ho J, Alvarado R, Rimmer J, Campbell R, Kalish L, Sacks R, Harvey R J. Effect of monoclonal antibody drug therapy on mucosal biomarkers in airway disease: A systematic review. Clin Exp Allergy 2020; 50(11):1212-1222	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd dotyczył oceny terapii ciężkiej astmy przeciwciałami monoklonalnymi - uwzględniono w ocenie benralizumab, ale w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Wang F-P, Liu T, Lan Z, Li S-Y, Mao H. Efficacy and safety of anti-Interleukin-5 Therapy in patients with asthma: A systematic review and meta-Analysis. PLoS ONE 2016; 11(11)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-IL-5 w leczeniu astmy; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Wang F-P, Xiong X-F, Liu T, Li S-Y, Cheng D-Y, Mao H. Anti-interleukin 5 Therapy for Eosinophilic Asthma: a Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Clin Rev Allergy Immunol 2018; 54(2):318-330	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat stosowania terapii anty-IL-5 w leczeniu astmy eozynofilowej; w opracowaniu nie odnaleziono informacji w podgrupie pacjentów z początkową

	liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 150, 150-299 lub w zestawieniu < 300 vs ≥ 300 komórek/µl
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

17.13 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwania przeprowadzono do 4 stycznia 2021 roku.

17.13.1Badania dla benralizumabu

Tabela 329. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	benralizumab[all]	297
2	asthma[all]	194147
3	#1 AND #2	351

Tabela 330. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('benralizumab'/exp OR benralizumab) AND [embase]/lim	1014
2	'asthma' AND [embase]/lim	286432
3	#1 AND #2	1130

Tabela 331. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	benralizumab	200
2	asthma	34589
3	#1 AND #2	153

17.13.2Badania dla omalizumabu

Tabela 332. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (omalizumab) w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	omalizumab[all] OR omalizumab[nm] OR omalizumab[mh]	276
2	asthma[all] OR asthma[mh]	194147
3	#1 AND #2	1704
4	randomized controlled trial[PT]	52106
5	random allocation[MH]	104296
6	random*[TIAB]	1187086

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
7	controlled[TIAB]	806831
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1814422
9	#3 AND #8	469

Tabela 333. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (omalizumab) w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	(omalizumab OR 'omalizumab'/exp) AND [embase]/lim	8641
2	('asthma'/exp OR asthma) AND [embase]/lim	286432
3	#1 AND #2	6169
4	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	510317
5	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1345406
6	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	857681
7	randomization:de AND [embase]/lim	58873
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1868854
9	#3 AND #8	1290

Tabela 334. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (omalizumab) w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	omalizumab in Trials	919
2	asthma OR [mh "asthma"] in Trials	33559
3	#1 AND #2 in Trials	593

17.14 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

17.14.1 Badania oceniające benralizumab

17.14.1.1 Badanie ANDHI

Tabela 335. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *ANDHI*.

ANDHI (publikacje: *Harrison 2020,* doniesienia *Canonica 2020, Kreindler 2020,* NCT03170271)			
Metodyka			
Rodzaj badania	randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w grupach równoległych (*parallel-group*)		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5(R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	221 ośrodków w 14 krajach	**Sponsor**	AstraZeneca
Okres obserwacji	24 tygodnie		
Oszacowanie wielkości próby	Przy założeniu rocznej częstości zaostrzeń w grupie placebo na poziomie 1,25, około 40% zmniejszeniu tej częstości po zastosowaniu benralizumabu, oraz założeniu wartości 1,2 dla parametru kształtu ujemnego rozkładu dwumianowego, któremu podlegała częstość zaostrzeń, oraz przy założeniu średniej różnicy w zmianie SGRQ 5 punktów i jej odchyleniu standardowym 19 punktów, oszacowano że potrzeba uwzględnić 630 pacjentów poddanych randomizacji w stosunku 2:1, by z mocą statystyczną 91% wykazać efekt w ramach oceny głównego punktu końcowego, oraz z mocą 87% dla kluczowego dodatkowego punktu końcowego		
Analiza statystyczna	Główny punkt końcowy analizowano za pomocą ujemnego rozkładu dwumianowego (*negative binomial model*), z uwzględnieniem leczenia, zaostrzeń objawów astmy w poprzednich latach oraz użycia OCS jako kowariant. Punkty końcowe typu czas do zdarzenia oceniano modelem proporcjonalnych hazardów Cox'a. Do analizy dodatkowych punktów końcowych reprezentowanych przez ciągłe zmiany użyto modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów (*mixed-effects model for repeated measures*), z dopasowaniem względem zastosowanego leczenia, wartości wyjściowej danego parametru, regiony, liczby zaostrzeń w poprzednim roku, użycia OCS, wizyty, oraz interakcji leczenie/wizyta. Dodatkowo, parametr FEV_1 dopasowywano również ze względu na płeć oraz wiek. W obliczeniach przyjęto poziom istotności $p < 0,05$		
Punkty końcowe	**Główny punkt końcowy:** ▪ częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER, *annual asthma exacerbation rate*), obliczana jako liczba zaostrzeń pomnożona przez 365,25 i podzielona przez liczbę dni, w trakcie których zaobserwowano te zaostrzenia; zaostrzenie definiowano jako pogorszenie objawów astmy prowadzące do: • konieczności stosowania systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub czasowego zwiększenia dawki standardowych kortykosteroidów wziewnych przez ≥ 3 dni lub 1 dawka w formie iniekcji • wizyty na oddziale ratunkowym lub pilnej opieki zdrowotnej (< 24 godzin) w wyniku konieczności podania systemowych glikokortykosteroidów • hospitalizacji (≥ 24 h) z powodu astmy; **Dodatkowe kluczowe punkty końcowe:**		

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

ANDHI (publikacje: *Harrison 2020,* doniesienia *Canonica 2020*, *Kreindler 2020,* NCT03170271)	
	▪ zmiana od wartości wyjściowej wyniku oceny kwestionariusza SGRQ (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*) **Dodatkowe punkty końcowe:** ▪ czas do pierwszego zaostrzenia astmy ▪ ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela ▪ ocena objawów astmy według kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-6, ang.*six-item Asthma Control Questionnaire*) ▪ ocena ogólnej jakości życia przy użyciu standaryzowanego kwestionariusza AQLQ ▪ zmiany wyniku oceny stanu zdrowia według narzędzi CGI-C oraz PGI-C ▪ zmiany oceny istotnych objawów astmy według narzędzia PSIA ▪ zmiany objawów ze strony polipów nosowych według oceny kwestionariusza SNOT-22 (tylko wśród chorych z obecnymi polipami nosowymi, którzy wyrazili dodatkową zgodę na udział w takim badaniu) ▪ bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
Benralizumab (BEN Q8W + SoC): ▪ Benralizumab w dawce 30 mg podawany co 8 tygodni w postaci wstrzyknięcia podskórnego ▪ Pierwsze 3 dawki podawano co 4 tygodnie ▪ Leczenie prowadzono przez 24 tygodnie **Placebo dodane do standardowego leczenia (PBO + SoC):** ▪ Placebo dopasowane wyglądem i schematem podawania do benralizumabu stosowanego w ramieniu interwencji ▪ Leczenie prowadzono przez 24 tygodnie **Leczenie dodatkowe** ▪ po zakwalifikowaniu do badania, pacjent musiał kontynuować dotychczas stosowane leczenie służące kontroli astmy (w tym immunoterapię w związku z alergią), bez zmian w trakcie okresu skryningu oraz wstępnego ▪ stosowanie krótko działających leków rozkurczających oskrzela: o w razie konieczności, dopuszczono użycie krótko działających leków rozkurczających oskrzela (, w celu łagodzenia ostrych napadów astmy. Regularne stosowanie leków z grupy SABA (np. albuterolu [salbutamolu]) lub leków przeciw receptorowi musakrynowemu (np. ipratropium) było odradzane, od momentu włączenia do badania przez cały okres jego trwania ▪ stosowanie długo działających leków rozkurczających oskrzela, w tym LABA oraz LAMA: o dopuszczono regularne stosowanie LABA oraz LAMA, które było częścią standardowego leczenia danego pacjenta, ustalonego wyjściowo o nie dozwolono stosowania tych leków jako leki służące łagodzeniu ostrych objawów astmy (ang. *reliever*) ▪ zmiany w stosowaniu ustalonych schematów w ramach kontroli objawów astmy w trakcie okresu leczenia z podwójnym zaślepieniem były odradzane, a w przypadku jakichkolwiek zmian uznanych za istotne dla bezpieczeństwa pacjenta lub uznanych za istotne z jakiejkolwiek innej przyczyny były dokładnie analizowane przez pracownika odpowiedzialnego za monitorowanie pacjentów	
Populacja	
Kryteria włączenia	<u>Kryteria włączenia ogółem:</u> ▪ kobiety i mężczyźni w wieku 18-75 lat w dniu 1. wizyty ▪ zdiagnozowana astma wymagająca leczenia średnimi lub wysokimi dawkami kortykosteroidów wziewnych (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z lekami kontrolującymi astmę w wywiadzie, przez ≥ 12 miesięcy przed 1. wizytą; akceptowane leki kontrolujące chorobę obejmowały długodziałające leki rozkurczające oskrzela (beta agoniści LABA, agoniści receptora muskarynowego LAMA), inhibitory leukotrienów, preparaty zawierające teofilinę, lub doustne kortykosteroidy (OCS, w

ANDHI (publikacje: *Harrison 2020,* doniesienia *Canonica 2020*, *Kreindler 2020,* NCT03170271)	
	maksymalnej dawce 20 mg prednizonu lub równoważnej, stosowane codziennie lub co 2 dzień w celu utrzymania kontroli choroby) ▪ udokumentowane trwające leczenie wysokimi dziennymi dawkami ICS w skojarzeniu ≥ 1 innym lekiem kontrolującym astmę przez ≥ 3 miesiące przed 1 wizytą. Wysokie dawki w przypadku terapii skojarzonej ICS/LABA oznaczały najwyższą dozwoloną w danym kraju dawkę tych preparatów, natomiast w przypadku skojarzenia ICS z innym lekiem kontrolującym chorobę podawanym osobno, przez wysoką dawkę rozumiano wysokie dawki ICS ▪ co najmniej 2 zaostrzenia astmy podczas leczenia ICS w skojarzeniu z innymi lekami, wymagające stosowania systemowych kortykosteroidów (w podaniu domięśniowym, dożylnym lub doustnym) w wywiadzie, w okresie 12 miesięcy przed 1. wizytą; w przypadku chorych stosujących OCS, zaostrzenie zostało zdefiniowane przez konieczność zwiększenia dawki tych leków ▪ wynik oceny ACQ-6 ≥ 1,5 punktu w dniu pierwszej wizyty ▪ ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1, ang. *forced expiratory volume in 1 second*) przed podaniem środka rozszerzającego oskrzela (pre-BD, ang. *pre-bronchodilator*) < 80% wartości należnej w dniu 2. wizyty ▪ duże zmiany w ocenie parametrów czynności płuc (spełnienie ≥ 1 z poniższych kryteriów): ▪ próba rozkurczowa po podaniu krótko działającego środka rozszerzającego oskrzela (SAB, ang. *short-acting bronchodilator*) FEV_1 ≥ 12% w dniu 2. lub 3. wizyty ▪ udokumentowana próba rozkurczowa po podaniu SAB FEV_1 ≥ 12% w trakcie 12 miesięcy przed 1. wizytą ▪ zmienność dziennego szczytowego przepływu wydechowego > 10% (uśredniona ocena pomiarów prowadzonych przez 7 następujących po sobie dni) w trakcie okresu *run-in* ▪ wzrost FEV_1 o ≥ 12% oraz ≥ 200 ml po systemowym leczeniu (na przykład doustnymi kortykosteroidami), stosowanym poza leczeniem zaostrzeń astmy, udokumentowany w trakcie 12 miesięcy przed 1. wizytą ▪ test nadreaktywności oskrzeli (test nadreaktywności z metacholiną: wartość PC_{20} < 8 mg/ml, test nadreaktywności z histaminą: PD_{20} < 7,8 µmola, test nadreaktywności z mannitolem: spadek FEV_1 zgodnie z instrukcją na etykiecie produktu), udokumentowany w ciągu 24 miesięcy przed randomizacją na 4. wizycie ▪ eozynofilia oceniana w badaniu krwi obwodowej: ▪ ≥ 300 komórek/µl w ocenie głównego laboratorium w dniu 1. lub 2. wizyty ▪ od ≥ 150 do < 300 komórek/µl w ocenie głównego laboratorium w dniu 1. lub 2. wizyty, jeżeli spełniono ≥ 1 z poniższych kryteriów): ▪ leczenie podtrzymujące OCS (wymagane stosowanie codziennie lub co drugi dzień w celu kontrolowania astmy; maksymalna dawka dzienna 20 mg prednizonu lub innego leku w dawce odpowiadającej) podczas skryningu ▪ polipowatość błony śluzowej nosa w wywiadzie ▪ stwierdzenie astmy w wieku ≥ 18 lat ▪ udokumentowane ≥ 3 zaostrzenia astmy wymagające leczenia systemowego kortykosteroidami w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem ▪ natężona pojemność życiowa przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (FVC, ang. *forced vital capacity*) < 65% wartości należnej w trakcie 2. wizyty ▪ kobiety zdolne do zajścia w ciążę musiały mieć negatywny wynik testu ciążowego w trakcie pierwszej wizyty, i musiały wyrazić zgodę na akceptowaną metodę antykoncepcji od momentu włączenia do badania aż do 16 tygodnia po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku; kobiety niezdolne do zajścia w ciążę zdefiniowano jako kobiety stale wysterylizowane, lub kobiety w wieku pomenopauzalnym (brak miesiączki przez przynajmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania, bez wyraźnej innej przyczyny medycznej takiego stanu)
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

ANDHI (publikacje: *Harrison 2020,* doniesienia *Canonica 2020*, *Kreindler 2020,* NCT03170271)	
	▪ Mężczyźni biorący udział w badaniu musieli powstrzymać się od współżycia mającego na celu poczęcie dziecka lub od donacji spermy od momentu wyrażenia zgody na udział w badaniu do 16 tygodni po ostatniej dawce ocenianego leku ▪ masa ciała ≥ 40 kg ▪ Wyrażenie zgody na udział w badaniu Kryteria włączenia w dniu randomizacji: ▪ ujemny wynik testu ciążowego (test z moczu) przed podaniem pierwszej dawki leczenia ocenianego w ramach badania; ▪ wynik ACQ-6 ≥ 1,5; ▪ wartość FEV_1 mierzona przed podaniem leków rozkurczających oskrzela, która albo nie uległa zwiększeniu o > 20% w stosunku do wartości kwalifikującej na wizycie 2, lub pozostała < 80% wartości należnej; ▪ żadne z poniższych zdarzeń nie mogło wystąpić w trakcie skryningu/okresu wstępnego: o zakażenia górnych dróg oddechowych; o zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów; o zwiększenie dawki stosowanych przewlekle OCS
Kryteria wykluczenia	▪ inna niż astma, klinicznie istotna choroba płuc (aktywne zakażenie płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza), lub choroba w wywiadzie, o której wiadomo że może być związana ze zwiększoną liczbą eozynofili (np. alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, zespół Churg-Straussa, zespół hiperozynofilowy) ▪ ostre zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych w ciągu 30 dni przed datą wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ zakażenie pasożytnicze zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed datą wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, nieleczone lub nie odpowiadające na standardowe leczenie ▪ jakiekolwiek schorzenia współistniejące mogące w ocenie lekarza stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjenta, wpływać na wyniki badania lub ich interpretację, oraz mogące uniemożliwić pacjentowi ukończenie pełnego okresu obserwacji ▪ alergia lub wcześniejsze reakcje immunologiczne na którykolwiek ze składników podawanych preparatów ▪ uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie, w okresie 12 miesięcy przed datą wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub badaniu fizykalnym w trakcie skryningu, które w opinii lekarza mogły narażać pacjenta na dodatkowe ryzyko w trakcie badania, wpływać na jego wyniki lub uniemożliwiać pacjentowi ukończenie badania ▪ istotne kliniczne schorzenia kardiologiczne, lub nieprawidłowości wyniku badania EKG wykonanym w trakcie skryningu/okresu wstępnego, które w ocenie lekarzy mogłyby narażać pacjenta na niebezpieczeństwo lub wpływać na wyniki badania ▪ choroby skutkujące niedoborem odporności (również pozytywny wynik testu na HIV) ▪ palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (≥ 10 paczkolat) w wywiadzie (palenie w przeszłości uznawano w przypadku rzucenia palenia na przynajmniej 6 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach badania) ▪ choroby nowotworowe (obecnie lub w wywiadzie), z wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów skóry lub raka *in situ* szyjki macicy, pod warunkiem remisji lub całkowitego wyleczenia choroby na 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; pacjenci z innymi typami nowotworów mogli wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że byli w remisji, a lecenie z intencją wyleczenia zakończono przynajmniej 5 lat przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ stosowanie (zatwierdzonych lub *off label*) systemowych leków immunosupresyjnych w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; dotyczyło to (między innymi) takich leków jak

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

ANDHI (publikacje: *Harrison 2020,* doniesienia *Canonica 2020*, *Kreindler 2020,* NCT03170271)						
	metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, a także leków biologicznych jak inhibitory TNF. Regularne stosowanie OCS również było zabronione w przypadku stosowania w innym wskazaniu niż astma ▪ równoczesne stosowanie innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu astmy, z wyjątkiem ustabilizowanej immunoterapii; akceptowalne okresy wymywania dla dla innych leków biologicznych wynosiły przynajmniej 4 miesiące dla produktów obniżających liczbę eozynofili we krwi (w tym mepolizumabu i reslizumabu), oraz przynajmniej 1 miesiąc dla omalizumabu ▪ wcześniejsze leczenie benralizumabem ▪ otrzymywanie jakiegokolwiek eksperymentalnego leku w ramach innej próby klinicznej w okresie w przybliżeniu 5 okresów półtrwania leku przed randomizacją ▪ aktywność ALT lub AST > 3 × GGN w trakcie skryningu ▪ otrzymywanie immunoglobulin lub produktów z krwi (*blood products*) w okresie 30 dni przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu ▪ przyjęcie żywej atenuowanej szczepionki 30 dni przed randomizacją (dozwolone przyjęcie innych typów szczepionek) ▪ jednoczesne uczestniczenie w innej próbie klinicznej (interwencyjnej lub prowadzonej w ramach oceny bezpieczeństwa) ▪ planowany zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania ▪ okres laktacji lub karmienia piersią ▪ wcześniejsza randomizacja w ramach aktualnie prowadzonego badania ▪ zatrudnienie w firmie AstraZeneca na stanowisku związanym z prowadzeniem badania ▪ zatrudnienie w ośrodku badawczym prowadzącym badanie, lub jakiekolwiek powiązanie z prowadzeniem aktualnego badania (lub bycie członkiem osoby zatrudnionej lub związanej z prowadzeniem badania)					
Charakterystyka populacji^	Średni wiek (SD) [lata]	Odsetek kobiet, n (%)	Liczba eozynofili w momencie skryningu, n (%)	Wyjściowe stosowanie OCS, n (%)	Zaostrzenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)	Wyjściowy wynik ACQ-6, średnia (SD) [punkty]
BEN Q8W + SoC (N = 427)	52,5 (12,7)	263 (61,6%)	▪ ≥ 300 komórek/µl: 297 (69,6%) ▪ ≥ 150 do < 300 komórek/µl: 129 (30,2%)	85 (19,9%)	▪ częstość: 3,2 ▪ 2: 206 (48,2%) ▪ ≥ 3: 221 (51,8%)	3,04 (0,874)
PBO + SoC (N = 229)	53,3 (12,5)	136 (59,4%)	▪ ≥ 300 komórek/µl: 165 (72,1%) ≥ 150 do < 300 komórek/µl: 63 (27,5%)	44 (19,2%)	▪ częstość: 3,1 ▪ 2: 113 (49,3%) ▪ ≥ 3: 116 (50,7%)	3,07 (0,965)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					
Przepływ chorych	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy poddani leczeniu (mITT), n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Wycofanie z badania, n (%)	Ukończenie badania, n (%)	Utraceni z obserwacji, n (%)
BEN Q8W + SoC	431	427 (99,1%)	24 (5,6%)	33 (7,7%)	398 (92,3%)	0 (0,0%)
PBO + SoC	229	229 (100,0%)	10 (4,4%)	11 (4,8%)	218 (95,2%)	1 (0,4%)
Wyniki						

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

ANDHI (publikacje: *Harrison 2020,* doniesienia *Canonica 2020*, *Kreindler 2020,* NCT03170271)

Analiza skuteczności: BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (N = 427 vs N = 229)

- AER: częstość 0,94 vs 1,86, zmniejszenie o 49%, stosunek częstości: 0,51 (95% CI: 0,39; 0,65), p ≤ 0,0001
- Liczba chorych z zaostrzeniem astmy: 123 (29%) vs 107 (47%)
- Czas do pierwszego zaostrzenia astmy: HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,67), p < 0,0001
- Średnia zmiana wyniku SGRQ: MD =-8,11 (95% CI:-11,41;-4,82), p ≤ 0,0001 (różnica istotna klinicznie)
- Odsetek chorych z klinicznie istotną (zmiana ≥ 4 punktów) poprawą kwestionariusza SGRQ, n (%):
  - tydzień 4: 300 (70%) vs 135 (59%)
  - tydzień 12: 301 (71%) vs 139 (61%)
  - tydzień 24: 308 (72%) vs 144 (63%)
- Odsetek chorych z klinicznie istotnym (zmiana ≥ 4 punktów) pogorszeniem kwestionariusza SGRQ, n (%):
  - tydzień 4: 26 (6%) vs 40 (18%)
  - tydzień 12: 25 (6%) vs 30 (13%)
  - tydzień 24: 23 (5%) vs 32 (14%)
- Klinicznie istotna (zmiana ≥ 4 punktów) poprawa wyniku SGRQ ogółem na końcu leczenia: 314/392 (80%) vs 144/212 (68%), OR = 1,91 (95% CI: 1,30; 2,81), p = 0,0010
- Zmiana FEV_1 [ml]: MD = 160 (95% CI; 90; 230), p < 0,0001
- Zmiany porannego i wieczornego PEF: podano, że obserwowano istotnie większą poprawę względem placebo, która otrzymywała się od 1 tygodnia leczenia (p = 0,0214) do 24 tygodnia leczenia (p = 0,0031), w każdym rozpatrywanym punkcie czasowym
- Zmiana wyniku ACQ-6: MD =-0,36 (95% CI:-0,52;-0,20), p < 0,0001 w tygodniu 2, MD =-0,46 (95% CI:-0,65;-0,27), p < 0,0001 w 24 tygodniu; istotne różnice względem placebo obserwowane od 2 tygodnia utrzymywały się w każdym punkcie czasowym
- Klinicznie istotna (zmiana o przynajmniej -0,5 punktu) poprawa wyniku ACQ-6 ogółem na końcu leczenia: 313 (73%) vs 150 (66%), OR = 1,53 (95% CI: 1,07; 2,20)
- Odsetek chorych z poprawą stanu zdrowia według skali CGI-C:
  - tydzień 2: 246 (58%) vs 87 (38%)
  - tydzień 12: 273 (64%) vs 120 (52%)
  - tydzień 24: 289 (68%) vs 126 (55%)
- Odsetek chorych z poprawą stanu zdrowia według skali PGI-C:
  - tydzień 2: 253 (59%) vs 96 (42%)
  - tydzień 12: 309 (72%) vs 127 (56%)
  - tydzień 24: 303 (71%) vs 133 (58%)
- Szansa uzyskania określonej poprawy według skali CGI-C:
  - duża poprawa (ang. *much improvement*): OR = 2,05 (95% CI: 1,47; 2,86), p < 0,0001
  - bardzo duża poprawa (ang. *very much improvement*): OR = 3,45 (95% CI: 1,77; 6,70), p < 0,0003
- Szansa uzyskania określonej poprawy według skali PGI-C:
  - duża poprawa (ang. *much improvement*): OR = 2,06 (95% CI: 1,48; 2,87), p < 0,0001
  - bardzo duża poprawa (ang. *very much improvement*): OR = 3,02 (95% CI: 2,02; 4,51), p < 0,0001
- Wyniki oceny objawów według skali PSIA: pacjenci najczęściej raportowali jako ograniczające objawy spłycenia oddechu, 174 (41%) vs 100 (44%), a w dalszej kolejności ograniczenie intensywności aktywności fizycznej, 60 (14%) vs 28 (12%), kaszel, 50 (12%) vs 29 (13%) oraz świsty oddechowe, 42 (10%) vs 25 (11%); obserwowano istotną poprawę objawów określanych przez pacjentów jako najbardziej istotne od 2 tygodnia w grupie benralizumabu względem grupy placebo
- Zmiany wyniku skali SNOT-22 (n = 96 vs n = 57):
  - tydzień 4:-7,47 (95% CI:-13,16;-1,77), p = 0,0105
  - tydzień 24:-8,91 (95% CI:-16,42;-1,40), p = 0,0204

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

ANDHI (publikacje: *Harrison 2020,* doniesienia *Canonica 2020*, *Kreindler 2020,* NCT03170271)
▪ Uzyskanie kompleksowej odpowiedzi na leczenie (doniesienie *Kreindler 2020*, n = 96 vs n = 57): 42,7% vs 5,3% po 24 tygodniach leczenia
Analiza bezpieczeństwa: BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (N = 427 vs N = 229)
▪ AEs ogółem: 271 (63%) vs 143 (62%) ▪ SAEs: 23 (5,4%) vs 25 (10,9%) ▪ AEs prowadzące do przerwania leczenia: 6 (1,4%) vs 2 (0,9%) ▪ AEs prowadzące do zgonu: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%) ▪ Zapalenie śluzówki nosa i gardła: 30 (7,0%) vs 17 (7,4%) ▪ Ból głowy: 37 (8,7%) vs 7 (3,1%) ▪ Zapalenie zatok: 28 (6,6%) vs 12 (5,2%) ▪ Zapalenie oskrzeli: 22 (5,2%) vs 18 (7,9%) ▪ Gorączka: 26 (6,1%) vs 5 (2,2%) ▪ Reakcje w miejscu podania leku: 4 (0,9%) vs 3 (1,3%) ▪ Reakcje nadwrażliwości: 29 (6,8%) vs 14 (6,1%)
Uwagi
▪ W badaniu uwzględniono populację chorych zarówno z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl, jak również chorych z eozynofilią w zakresie 150-300 komórek/µl przy spełnieniu jednego z dodatkowych kryteriów, między innymi stosowania OCS – populacja odpowiadała więc w większości populacji, która byłaby leczona benralizumabem po wprowadzeniu proponowanych zmian w programie lekowym; Zleceniodawca dostarczył dodatkowe wyniki badania dla oceny skuteczności benralizumabu w populacji opowiadającej tej, o którą planuje się poszerzenie programu lekowego (eozynofilia 150-350 komórek/µl przy jednoczesnym stosowaniu OCS) ▪ Odnaleziono dodatkowe doniesienie konferencyjne, *Kreindler 2020*, w którym przedstawiono wyniki dodatkowej oceny złożonego punktu końcowego – kompleksowej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej w oparciu o określone wartości parametrów ocenianych w badaniu (klinicznie istotna poprawa wyniku SNOT-22 o-8,9 jednostek, częstość zaostrzeń 0, zmiana SGRQ ≤ 4 jednostki, poprawa FEV_1 o ≥ 200 ml, zmiana ACQ-6 o ≤-0,5 punktu) ▪ Odnaleziono również doniesienie *Canonica 2020*, prezentujące dodatkowe wyniki w podgrupach chorych z wysokim wynikiem wyjściowym oceny SNOT-22

17.14.1.2Badanie CALIMA

Tabela 336. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *CALIMA*.

CALIMA (publikacje: *FitzGerald 2016,* NCT01914757			
Metodyka			
Rodzaj badania	randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w grupach równoległych (*parallel-group*)		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5(R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	303 ośrodki w 11 krajach (Stany Zjednoczone, Kanada, Niemcy, Szwecja, Polska, Rumunia, Ukraina, Argentyna, Chile, Japonia, Filipiny)	**Sponsor**	AstraZeneca, Kyowa Hakko Kirin
Okres obserwacji	dane zbierano przez cały okres badania (do 56 tygodnia) oraz przez okres obserwacji do 60 tygodnia		

CALIMA (publikacje: *FitzGerald 2016,* NCT01914757	
Oszacowanie wielkości próby	próbę zaplanowano tak, by włączyć do badania około 228 pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl do każdej z grup (łącznie około 684 pacjentów), aby z mocą 90% wykryć redukcję częstości występowania zaostrzeń objawów astmy o 40% u pacjentów otrzymujących benralizumab w porównaniu z wynikami pacjentów otrzymujących placebo, przyjmując dwustronny poziom istotności α = 0,04 oraz roczny wskaźnik częstości występowania zaostrzeń objawów astmy o wartości 0,88 zdarzeń/pacjenta (przyjęte na podstawie danych zamieszczonych w innej publikacji)
Analiza statystyczna	Główny punkt końcowy analizowano za pomocą ujemnego rozkładu dwumianowego (*negative binomial model*), z uwzględnieniem leczenia, regionu, zaostrzeń objawów astmy w poprzednich latach oraz użycia wziewnych kortykosteroidów. Do analizy dodatkowych punktów końcowych użyto modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów (*mixed-effects model for repeated measures*) Czas do pierwszego zaostrzenia objawów astmy analizowano przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa
Punkty końcowe	**Główny punkt końcowy:** ▪ częstość występowania zaostrzeń objawów astmy# w ciągu roku (AER, *annual asthma exacerbation rate*) u pacjentów otrzymujących wysokie dawki terapii skojarzonej ICS/LABA z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl; zaostrzenie definiowano jako pogorszenie objawów astmy prowadzące do: • konieczności stosowania systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub czasowego zwiększenia dawki standardowych kortykosteroidów wziewnych przez ≥ 3 dni lub 1 dawka w formie iniekcji • wizyty na oddziale ratunkowym lub pilnej opieki zdrowotnej (< 24 godzin) w wyniku konieczności podania systemowych glikokortykosteroidów • hospitalizacji (≥ 24 h); **Dodatkowe kluczowe punkty końcowe:** ▪ ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela ▪ ogólna ocena objawów astmy w skali TASS (ang. *total asthma symptom score*) u pacjentów otrzymujących wysokie dawki terapii skojarzonej ICS/LABA przy eozynofilii ≥ 300 komórek/µl **Dodatkowe punkty końcowe:** ▪ czas do pierwszego zaostrzenia astmy ▪ częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku, wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji ▪ ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) po podaniu leku rozszerzającego oskrzela ▪ ocena objawów astmy według kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-6, ang.*six-item Asthma Control Questionnaire*) ▪ ocena ogólnej jakości życia przy użyciu standaryzowanego kwestionariusza AQLQ dla pacjentów powyżej 12 roku życia (*Standarised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older*) ▪ bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
Benralizumab (BEN) w dawce 30 mg, podawany podskórnie przez 56 tygodni, z podziałem na podgrupy pacjentów przyjmujących lek co 4 tygodnie (Q4W) lub co 8 tygodni (Q8W), w grupie Q4W chorzy otrzymywali dawkę leku w 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 i 52 tygodniu, natomiast w grupie Q8W pacjenci otrzymywali lek w 0, 4, 8, 16, 24, 32, 40 i 48 tygodniu (pierwsze 3 dawki również były podawane co 4 tygodnie); przy każdej wizycie lek podawano w innym obszarze ciała **Placebo (PBO)** dopasowane odpowiednio do interwencji, podawane w 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 i 52 tygodniu **Leczenie dodatkowe** – niektórzy pacjenci otrzymywali dodatkowo wysokie dawki ICS/LABA	
Populacja	
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

CALIMA (publikacje: *FitzGerald 2016,* NCT01914757	
Kryteria włączenia	▪ kobiety i mężczyźni w wieku 12-75 lat podczas pierwszej wizyty (pacjenci, którzy w momencie 1. wizyty mieli 17 lat, i mieli urodziny po wizycie, byli wciąż zaliczani do podgrupy młodzieży) ▪ waga ≥ 40 kg ▪ zdiagnozowana astma wymagająca leczenia średnimi lub wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów ([ICS, ang. *inhaled corticosteroids*] > 250 µg flutykazonu lub innego leku w dziennej dawce równoważnej) w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptora β-2 adrenergicznego (LABA, ang. *long-acting beta-agonists*) przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ udokumentowane ≥ 2 zaostrzenia objawów astmy w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania, wymagające stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub czasowego zwiększenia dawki standardowych kortykosteroidów doustnych (OCS) ▪ udokumentowane leczenie ICS + LABA z lub bez kortykosteroidów doustnych oraz dodatkowych kontrolerów astmy przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania; dawka ICS powinna wynosić odpowiednio ≥ 500 µg/dzień flutykazonu lub innego leku w dawce równoważnej ▪ natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1, ang. *forced expiratory volume in 1 second*) przed podaniem środka rozszerzającego oskrzela < 80% wartości należnej (w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat wartość <90% wartości należnej), mierzona podczas skryningu ▪ próba rozkurczowa po podaniu środka rozszerzającego oskrzela FEV_1 ≥ 12% oraz ≥ 200 ml, udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub zdiagnozowane podczas skryningu ▪ wynik ≥ 1,5 punktu w ocenie przy użyciu wersji Kwestionariusza Kontroli Astmy zawierającego 6 pytań (ACQ-6, ang. *Asthma Control Questionnaire, six-question version*) ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu (w przypadku pacjentów <18 lat zgoda rodzica lub opiekuna) ▪ w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagane stosowanie wysoce efektywnej formy zapobiegania ciąży (potwierdzonej przez badacza); stosowanie środków zapobiegania ciąży było wymagane od momentu przystąpienia do badania do 16 tygodni po przyjęciu przez pacjentkę ostatniej dawki leku (kobiety niemogące zajść w ciążę definiowano jako kobiety poddane permanentnej sterylizacji lub po menopauzie) ▪ w przypadku mężczyzn aktywnych seksualnie wymagane stosowanie metod podwójnego zapobiegania ciąży ▪ w przypadku pacjentów przyjmujących więcej niż jedną terapię ICS, wszystkie powinny zostać przeliczona na dawki flutykazonu i zsumowane ▪ dodatkowe, zatwierdzone lokalnie leki wspomagające terapię astmy (np. bromek tiotropium, leki przeciwleukotrienowe, kromon, teofilina, kortykosteroidy doustne), przyjmowane co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania, były dozwolone <u>Kryteria włączenia w dniu randomizacji:</u> ▪ ujemny wynik testu ciążowego przed podaniem pierwszej dawki badanej interwencji ▪ spełnienie ≥ 2 warunków na 7 dni przed randomizacją: o wynik oceny objawów astmy w ciągu dnia lub wybudzeń nocnych z powodu astmy ≥ 1 punktu przez > 2 dni o ratunkowe stosowanie (*rescue use*) krótko działających agonistów receptora β-2 adrenergicznego przez > 2 dni o co najmniej jednokrotne wybudzenie nocne z powodu astmy ▪ przewidywana (*predicted*) FEV_1, przed podaniem środka rozszerzającego oskrzela < 80% wartości należnej (w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat wartość <90% wartości należnej) przed randomizacją ▪ zaprezentowanie umiejętności korzystania z inhalatora, pikflometru oraz znajomości technik potrzebnych w trakcie przeprowadzania spirometrii ▪ zgodność ≥ 70% z typową terapią w skojarzeniu ICS/LABA w okresie przed randomizacją, oceniane na podstawie Dziennika Astmy (*Asthma Daily Diary*); pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

CALIMA (publikacje: *FitzGerald 2016,* NCT01914757	
	przed randomizacją, mogli czasowo nie być w stanie prowadzić Dziennika Astmy – w takich przypadkach zgodność tę obliczano dla okresu po zakończeniu leczenia systemowego kortykosteroidami ▪ uzupełnienie ≥ 80% Dziennika Astmy (uzupełnienie przez dowolne 8 z 10 ocen rano i wieczorem w okresie przed randomizacją)
Kryteria wykluczenia	• wstrząs anafilaktyczny w wywiadzie, w reakcji na jakikolwiek lek biologiczny ▪ inna niż astma, klinicznie istotna choroba płuc (np. infekcja płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuca, AATD, pierwotna dyskineza rzęsek) lub zdiagnozowana wcześniej choroba systemowa związana z eozynofilią (np. alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, zespół Churga i Straussa, zespół hipereozynofilowy) • zakażenie pasożytnicze, zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed przystąpieniem do badania, nie leczone lub nie odpowiadające na standardowe leczenie • jakiekolwiek schorzenie, włącznie z chorobami układu sercowo-naczyniowego, żołądka i jelit, wątroby, nerek, chorobami neurologicznymi, mięśniowo-szkieletowymi, infekcjami, chorobami endokrynnymi, metabolicznymi, hematologicznymi, psychicznymi lub poważnym upośledzeniem fizycznym, które w opinii badacza nie zostały ustabilizowane, przez co mogłyby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w trakcie badania, wpłynąć na wyniki próby klinicznej lub utrudnić choremu uczestnictwo w badaniu • nadwrażliwość na lek w wywiadzie • ostra infekcja górnych dróg oddechowych wymagająca leczenia antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi w ciągu 30 dni przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu lub w trakcie skryningu lub okresu przed randomizacją • jakiekolwiek istotne klinicznie zaburzenia w wynikach badań, które mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta w trakcie badania, wyniki próby klinicznej lub utrudnić choremu uczestnictwo w całym badaniu • jakiekolwiek zaburzenie kardiologiczne lub zaburzenia w wynikach EKG, które odnotowano w trakcie skryningu lub okresu przed randomizacją, a które w ocenie badacza mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta lub wyniki próby • nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie, w okresie 12 miesięcy przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu • pozytywny wynik testu na WZW typu B lub C lub potwierdzone w wywiadzie (pacjenci, którzy byli szczepieni na WZW typu B, którzy nie chorowali na WZW typu B, mogli być włączeni do badania) • potwierdzony niedobór odporności w wywiadzie, włącznie z wynikiem pozytywnym testu na HIV • palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (≥ 10 paczkolat) • nowotwór w wywiadzie: o pacjenci z rakiem podstawnokomórkowym, zlokalizowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem szyjki macicy, mogli wziąć udział w badaniu, jeśli znajdowali się w remisji oraz zakończyli terapią przeciwnowotworową w okresie ≥ 12 miesięcy przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu o pacjenci z innymi przerzutami mogli wziąć udział w badaniu, jeśli znajdowali się w remisji oraz zakończyli terapią przeciwnowotworową w okresie ≥ 5 lat przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu ▪ stosowanie leków immunosupresyjnych (włącznie z metotreksatem, troleandomycyną, cyklosporyną, azatiopryną, domięśniowymi długo działającymi kortykosteroidami lub inną eksperymentalnym leczeniem przeciwzapalnym) w okresie 3 miesięcy przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu (wyjątek stanowiło przewlekłe stosowanie prednizonu w leczeniu astmy) ▪ klinicznie istotne zaostrzenie objawów astmy w ocenie badacza, włącznie z zaostrzeniami wymagającymi zastosowania doustnych glikokortykosteroidów lub zwiększenia dawki przyjmowanych już doustnych glikokortykosteroidów, na 14 dni przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu ▪ otrzymywanie (*receipt*) immunoglobulin lub produktów z krwi (*blood products*) w okresie 30 dni przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

CALIMA (publikacje: *FitzGerald 2016,* NCT01914757

- otrzymywanie jakiegokolwiek dostępnego na rynku (np. omalizumab) lub badanego leku biologicznego w okresie 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku, przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu, w zależności od tego, co trwało dłużej (szczepionki zawierające inaktywowane lub martwe drobnoustroje [np. inaktywowana szczepionka na grypę] były dopuszczalne pod warunkiem podania w ciągu tygodnia przed lub po podaniu badanej interwencji)
- otrzymywanie jakiegokolwiek badanego, niebiologicznego leku w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed randomizacją do badania, w zależności od tego, co trwało dłużej
- wcześniejsza randomizacja do jakiegokolwiek badania z użyciem benralizumabu
- rozpoczęcie nowej immunoterapii alergenowej było zabronione w okresie 30 dni przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu; rozpoczęcie immunoterapii przed tym okresem mogło być kontynuowane, jeśli nastąpiła 7-dniowa przerwa przed podaniem benralizumabu
- stosowanie jakiegokolwiek doustnego lub podawanego w kroplach do oczu nieselektywnego leku β-adrenolitycznego (np. propranolol)
- zabieg chirurgiczny zaplanowany w okresie trwania badania
- kobiety w trakcie laktacji lub karmiące piersią
- wcześniejsza randomizacja do badania
- zakwalifikowanie do innej próby klinicznej
- członkowie AstraZeneca zaangażowani w planowanie lub prowadzenie badania
- pracownicy ośrodka prowadzącego badanie lub inne osoby zaangażowane lub spokrewnione z nimi
- stężenie aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparginianowej ≥ 2,5 krotnie powyżej górnej granicy normy, potwierdzone w trakcie skryningu
- przyjmowanie inhibitorów 5-lipoksygenazy (np. produktu Zileuton) i roflumilastu

Charakterystyka populacji^	Grupa wiekowa od ≥ 18 do 75 lat, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Średnia BMI (SD) [kg/m^2]	Mediana liczby eozynofili (zakres) [komórek/µl]
BEN Q4W + SoC[1]	▪ ogółem: 414 (97%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 238 (99%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 115 (99%)	▪ ogółem: 50,0 (13,6) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 50,1 (13,1) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 51,9 (12,2)	▪ ogółem: 155 (36%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 82 (34%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 45 (39%)	▪ ogółem: 360 (85%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 209 (87%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 99 (85%)	▪ ogółem: 28,7 (6,8) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 29,1 (7,3) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 28,8 (6,5)	▪ ogółem: 370 (20-2420); bd.: 7 ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 470 (0-2800) bd.: 4 ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 150 (10-880) bd.: 5
BEN Q8W + SoC[1]	▪ ogółem: 420 (95%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 233 (97%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 121 (97%)	▪ ogółem: 49,0 (14,3) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 49,6 (13,0) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 51,1 (13,8)	▪ ogółem: 168 (38%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 101 (42%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 38 (30%)	▪ ogółem: 369 (84%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 203 (85%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 107 (86%)	▪ ogółem: 28,8 (6,5) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 28,6 (6,1) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 29,8 (7,2)	▪ ogółem: 350 (0-2260) bd.: 9 ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 475 (10-2260) bd.: 5 ▪ eozynofilia < 300

CALIMA (publikacje: *FitzGerald 2016,* NCT01914757						
						komórek/µl: 140 (0-440) bd.: 2
PBO + SoC	▪ ogółem: 417 (95%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 241 (97%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 117 (96%)	▪ ogółem: 48,8 (15,1) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 48,5 (14,1) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 52,4 (14,4)	▪ ogółem: 176 (40%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 103 (42%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 46 (38%)	▪ ogółem: 372 (85%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 213 (86%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 108 (89%)	▪ ogółem: 28,9 (6,5)^ ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 29,0 (6,1) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 29,7 (7,4)^	▪ ogółem: 370 (0-4150) bd.: 11 ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 490 (30-4150) bd.: 8 ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 170 (0-700) bd.: 3
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					
Przepływ chorych	Chorzy poddani randomizacji, n (%*)	Chorzy poddani leczeniu (ITT), n (%*)	Terapia skojarzona ICS/LABA, n (%*)	Ukończenie leczenia, n (%*)	Przerwanie leczenia n (%*)	Ukończenie badania, n (%*)	Utraceni z obserwacji, n (%*)
BEN Q4W + SoC	425 (100%)	425 (100%)	▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 241 (56,7%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 116 (27,3%)	384 (90,4%)	41 (9,6%)	389 (91,5%)	3 (0,7%)
BEN Q8W + SoC	441 (100%)	441 (100%)	▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 239 (54,2%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 125 (28,3%)	382 (86,6%)	59 (13,4%)	390 (88,4%)	4 (0,9%)
PBO + SoC	440 (100%)	440 (100%)	▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 248 (56,4%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 122 (27,7%)	391 (88,9%)	49 (11,1%)	402 (91,4%)	5 (1,1%)
Ogółem	1306 (100%)	1306 (100%)	▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 728 (55,7%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 363 (27,8%)	1157 (88,6%)	149 (11,4%)	1181 (90,4%)	12 (0,9%)
Wyniki							

CALIMA (publikacje: *FitzGerald 2016,* NCT01914757

Analiza skuteczności: BEN Q4W + SoC vs BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC

AER u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (241 vs 239 vs 248):

- 0,60 (95% CI: 0,48; 0,74) vs 0,66 (95% CI: 0,54; 0,82) vs 0,93 (95% CI: 0,77; 1,12)
- różnica bezwzględna (*absolute difference estimate*):-0,33 (95% CI:-0,54; 0,12) vs-0,26 (95% CI:-0,48;-0,04)
- wskaźnik różnic oceny zaostrzeń w porównaniu z placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC: 0,64 (95% CI: 0,49; 0,85), p < 0,0018
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 0,72 (95% CI: 0,54; 0,95), p < 0,0188
- zaostrzenia ogółem:
  - liczba pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem, n (%): 84 (35%) vs 95 (40%) vs 126 (51%)
  - liczba wszystkich raportowanych zaostrzeń: 163 vs 13 vs 270
- zaostrzenia prowadzące do wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji:
  - liczba pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem, n (%): 16 (7%) vs 20 (8%) vs 20 (8%)
  - liczba wszystkich raportowanych zaostrzeń: 23 vs 28 vs 26
- szacowany wskaźnik roczny zaostrzeń: 0,04 (95% CI: 0,02; 0,06) vs 0,05 (95% CI: 0,03; 0,08) vs 0,04 (95% CI: 0,02; 0,07)
- szacowana różnica bezwzględna (*absolute difference estimate*): 0,00 (95% CI:-0,03; 0,02) vs 0,01 (95% CI:-0,02;-0,04)
- wskaźnik różnic oceny zaostrzeń w porównaniu z placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC: 0,93 (95% CI: 0,48; 1,82), p = 0,8366
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 1,23 (95% CI: 0,64; 2,35), p = 0,5381

AER u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią < 300 komórek/µl (116 vs 125 vs 122):

- 0,78 (95% CI: 0,59; 1,02) vs 0,73 (95% CI: 0,55; 0,95) vs 1,21 (95% CI: 0,96; 1,52)
- różnica bezwzględna (absolute difference estimate):-0,43 (95% CI:-0,78;-0,08) vs-0,48 (95% CI:-0,82;-0,14)
- wskaźnik różnic oceny zaostrzeń w porównaniu z placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC: 0,64 (95% CI: 0,45; 0,92), p = 0,0150
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 0,60 (95% CI: 0,42; 0,86), p = 0,0048

FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z. eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (238 vs 238 vs 244):

- średnia zmiana (n pacjentów[$]): 0,340 (216) vs 0,330 (211) vs 0,215 (221)
- MD: 0,125 (95% CI: 0,037; 0,213), p = 0,0054 vs 0,116 (95% CI: 0,028; 0,204), p = 0,0102

FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z. eozynofilią < 300 komórek/µl (114 vs 121 vs 116):

- średnia zmiana (n pacjentów[$]): 0,219 (101) vs 0,140 (98) vs 0,156 (99)
- MD: 0,064 (95% CI:-0,049; 0,176), p = 0,2676 vs-0,015 (95% CI:-0,127; 0,096), p = 0,7863

Ocena TASS u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (241 vs 237 vs 247):

- średnia zmiana (n pacjentów[$]):-1,28 (184) vs-1,40 (185) vs-1,16 (187)
- MD w porównaniu do placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC:-0,12 (95% CI:-0,32; 0,07), p = 0,2241
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:-0,23 (95% CI:-0,43;-0,04), p = 0,0186

Ocena TASS u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią < 300 komórek/µl (115 vs 124 vs 122):

- średnia zmiana (n pacjentów[$]):-1,11 (88) vs-0,95 (85) vs-0,95 (89)
- MD w porównaniu z placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC:-0,16 (95% CI:-0,44; 0,13), p = 0,2868
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 0,01 (95% CI:-0,28; 0,29), p = 0,9663

FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (232 vs 234 vs 239)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

CALIMA (publikacje: *FitzGerald 2016,* NCT01914757
▪ średnia zmiana od wartości wyjściowej: 0,165 vs 0,172 vs 0,067 ▪ MD w porównaniu do placebo: o BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC: 0,097 (95% CI: 0,022; 0,172), p = 0,0110 o BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 0,105 (95% CI: 0,029; 0,180), p = 0,0068 Ocena objawów przy użyciu kwestionariusza ACQ-6 u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (241 vs 239 vs 247) ▪ średnia zmiana MS (n pacjentów[$]):-1,38 (192) vs-1,44 (185) vs-1,19 (197) ▪ MD w porównaniu do placebo: o BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC:-0,19 (95% CI:-0,38;-0,01), p = 0,0425 o BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:-0,25 (95% CI:-0,44;-0,07), p = 0,0082 Ocena objawów przy użyciu kwestionariusza ACQ-6 u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z. eozynofilią < 300 komórek/µl (116 vs 125 vs 122) ▪ średnia zmiana MS (n pacjentów[$]):-1,14 (88) vs-1,00 (83) vs-0,89 (92) ▪ MD w porównaniu do placebo: o BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC:-0,24 (95% CI:-0,51; 0,03), p = 0,0776 o BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:-0,10 (95% CI:-0,37; 0,16), p = 0,4488 Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza AQLQ(S)+12 u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (233 vs 230 vs 240) ▪ średnia zmiana MS (n pacjentów[$]): 1,47 (186) vs 1,56 (180) vs 1,31 (191) ▪ MD w porównaniu do placebo: o BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC: 0,16 (95% CI:-0,04; 0,37), p = 0,1194 o BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 0,24 (95% CI: 0,04; 0,45), p = 0,0194
Analiza bezpieczeństwa: BEN Q4W + SoC vs BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (438 vs 428 vs 440) ▪ jakiekolwiek AE: 322 (74%) vs 320 (75%) vs 342 (78%) ▪ jakiekolwiek AEs związane z leczeniem (*drug-related*): 51 (12%) vs 54 (13%) vs 36 (8%) ▪ jakiekolwiek AE prowadzące do zakończenia leczenia: 8 (2%) vs 10 (2%) vs 4 (<1%) ▪ jakiekolwiek SAE: 45 (10%) vs 40 (9%) vs 60 (14%) ▪ zgony w wyniku AEs: 2 (<1%) vs 2 (<1%) vs 0 (0%) ▪ reakcje w miejscu podania: 11 (3%) vs 9 (2%) vs 8 (2%) ▪ najczęstsze AEs raportowane u >3% pacjentów z obu grup: • zapalenie nosa i gardła: 90 (21%) vs 79 (18%) vs 92 (21%) • pogorszenie astmy: 61 (14%) vs 47 (11%) vs 68 (15%) • zapalenie oskrzeli: 40 (9%) vs 44 (10%) vs 52 (12%) • infekcje górnych dróg oddechowych: 29 (7%) vs 36 (8%) vs 41 (9%) • ból głowy: 33 (8%) vs 34 (8%) vs 32 (7%) ▪ AEs związane z nadwrażliwością: 13 (3%) vs 13 (3%) vs 17(4%)
Uwagi
▪ do badania włączano także pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat, autorzy przedstawili wyniki w populacji mieszanej, jednak odsetek randomizowanych pacjentów w tym przedziale wiekowym był niewielki (3-5%); dane dotyczące charakterystyki wyjściowej tych pacjentów nie zostały przedstawione ▪ analiza główna obejmowała pacjentów otrzymujących duże dawki leczenia w skojarzeniu ICS/LABA z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ brak danych dotyczących wskaźnika BMI u jednego pacjenta;
# pogorszenie astmy definiowano jako jakiekolwiek nowe objawy lub pogorszenie występujących dotychczas objawów niepokojących pacjenta lub związanych ze stanami opisanymi w alertach Dziennika Astmy (*Asthma Daily diary alerts*);
$ liczba pacjentów, którzy posiadali dane z pomiarów z 56 tygodnia badania;
1 dane w podgrupach i w całej populacji nie sumują się, ponieważ nie wszyscy pacjenci z eozynofilią otrzymywali ICS w ramach leczenia dodatkowego.

17.14.1.3 Badanie SIROCCO

Tabela 337. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *SIROCCO*.

SIROCCO (publikacje: *Bleecker 2016,* NCT01928771			
Metodyka			
Rodzaj badania	randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w grupach równoległych (*parallel-group*)		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5(R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	374 ośrodki w 17 krajach (Australia, Brazylia, Bułgaria, Czechy, Francja, Włochy, Meksyk, Peru, Polska, Rosja, Afryka Południowa, Korea Południowa, Hiszpania, Turcja, Wielka Brytania, USA i Wietnam)	**Sponsor**	AstraZeneca, Kyowa Hakko Kirin
Okres obserwacji	dane zbierano przez cały okres badania (do 48 tygodnia) oraz przez okres obserwacji do 56 tygodnia w przypadku pacjentów, którzy nie wzięli udziału w fazie wydłużonej badania (*BORA*, NCT02258542)		
Oszacowanie wielkości próby	próbę zaplanowano tak, by włączyć do badania około 252 pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl do każdej z grup (łącznie około 756 pacjentów), aby z mocą 90% wykryć redukcję częstości występowania zaostrzeń objawów astmy o 40% u pacjentów otrzymujących benralizumab w porównaniu z wynikami pacjentów otrzymujących placebo, przyjmując dwustronny poziom istotności α = 0,04 oraz roczny wskaźnik częstości występowania zaostrzeń objawów astmy o wartości 0,88 zdarzeń/pacjenta czas do pierwszego zaostrzenia objawów astmy analizowano przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa		
Analiza statystyczna	Główny punkt końcowy analizowano za pomocą ujemnego rozkładu dwumianowego (*negative binomial model*), z uwzględnieniem leczenia, regionu, zaostrzeń objawów astmy w poprzednich latach oraz użycia kortykosteroidów doustnych; Do analizy dodatkowych punktów końcowych użyto modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów (*mixed-effects model for repeated measures*)		
Punkty końcowe	**Główny punkt końcowy:** ▪ częstość występowania zaostrzeń objawów astmy# w ciągu roku (AER, *annual asthma exacerbation rate*); zaostrzenie definiowano jako pogorszenie objawów astmy prowadzące do: • konieczności stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub czasowego zwiększenia dawki standardowych kortykosteroidów doustnych przez ≥ 3 dni lub 1 dawka w formie iniekcji • wizyty na oddziale ratunkowym lub pilnej opieki zdrowotnej (< 24 godzin) w wyniku konieczności podania systemowych glikokortykosteroidów • hospitalizacji (≥ 24 h); **Dodatkowe kluczowe punkty końcowe:** ▪ ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela ▪ ogólna ocena objawów astmy w skali TASS (ang. *total asthma symptom score*) w 48 tygodniu		

SIROCCO (publikacje: *Bleecker 2016,* NCT01928771	
	Dodatkowe punkty końcowe: ▪ czas do pierwszego zaostrzenia astmy ▪ częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku, wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji ▪ ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) po podaniu leku rozszerzającego oskrzela ▪ ocena objawów astmy według kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-6, ang. *six-item Asthma Control Questionnaire*) ▪ ocena ogólnej jakości życia przy użyciu standaryzowanego kwestionariusza AQLQ dla pacjentów powyżej 12 roku życia (*Standarised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older*) ▪ bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
Benralizumab (BEN) w dawce 30 mg, podawany podskórnie przez 48 tygodni, z podziałem na podgrupy pacjentów przyjmujących lek co 4 tygodnie (Q4W) lub co 8 tygodni (Q8W), w grupie Q4W chorzy otrzymywali dawkę leku w 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 i 44 tygodniu, natomiast w grupie Q8W pacjenci otrzymywali lek w 0, 4, 8, 16, 24, 32 i 40 tygodniu (pierwsze 3 dawki również były podawane co 4 tygodnie); przy każdej wizycie lek podawano w innym obszarze ciała **Placebo (PBO)** dopasowane wizualnie do interwencji, podawane przez 48 tygodni **Leczenie dodatkowe:** ponieważ badanie *SIROCCO* miało na celu ocenę skuteczności benralizumabu jako leczenia wspomagającego, pacjenci przyjmowali leki kontrolujące ataki astmy w standardowych dawkach (kortykosteroidy wziewne), dodatkowo, dozwolone było podanie w skojarzeniu krótko działających agonistów receptora β-2 adrenergicznego w przypadku pogorszenia ataku (ICS/LABA)	
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ kobiety i mężczyźni w wieku 12-75 lat podczas pierwszej wizyty (pacjenci, którzy w momencie 1. wizyty mieli 17 lat, i mieli urodziny po wizycie, byli wciąż zaliczani do podgrupy młodzieży) ▪ waga ≥ 40 kg ▪ zdiagnozowana astma wymagająca leczenia średnimi lub wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów ([ICS, ang. *inhaled corticosteroids*] > 250 µg flutykazonu lub innego leku w dziennej dawce równoważnej) w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptora β-2 adrenergicznego (LABA, ang. *long-acting beta-agonists*) przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ udokumentowane ≥ 2 zaostrzenia objawów astmy w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania, wymagające stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub czasowego zwiększenia dawki standardowych kortykosteroidów doustnych ▪ udokumentowane leczenie ICS + LABA z lub bez kortykosteroidów doustnych oraz dodatkowych kontrolerów astmy przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania; pacjenci w wieku ≥ 18 lat mogli przyjmować jedynie wysokie dawki kortykosteroidów, natomiast chorzy w wieku 12-17 lat mogli być leczeni wysokimi lub średnimi dawkami ▪ natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1, ang. *forced expiratory volume in 1 second*) przed podaniem środka rozszerzającego oskrzela < 80% wartości należnej (w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat wartość <90% wartości należnej), mierzona podczas skryningu ▪ próba rozkurczowa po podaniu środka rozszerzającego oskrzela FEV_1 ≥ 12% oraz ≥ 200 ml, udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub zdiagnozowane podczas skryningu ▪ wynik ≥ 1,5 punktu w ocenie przy użyciu wersji kwestionariusza Kontroli Astmy zawierającego 6 pytań (ACQ-6, ang. *Asthma Control Questionnaire, six-question version*) ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu (w przypadku pacjentów <18 lat zgoda rodzica lub opiekuna) ▪ negatywny wynik testu ciążowego w dniu pierwszej wizyty ▪ w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagane stosowanie wysoce efektywnej formy zapobiegania ciąży (potwierdzonej przez badacza lub osobę do tego wyznaczoną); stosowanie środków zapobiegania ciąży było wymagane od momentu przystąpienia do badania do 16 tygodni po przyjęciu przez

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

SIROCCO (publikacje: *Bleecker 2016,* NCT01928771	
	pacjentkę ostatniej dawki leku (kobiety nie mogące zajść w ciążę definiowano jako kobiety poddane permanentnej sterylizacji lub po menopauzie) ▪ w przypadku mężczyzn aktywnych seksualnie wymagane stosowanie metod podwójnego zapobiegania ciąży ▪ w przypadku pacjentów przyjmujących więcej niż jedną terapię ICS, wszystkie powinny zostać przeliczona na dawki flutykazonu i zsumowane; włączano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, jeśli zsumowana dawka wynosiła > 500 µg flutykazonu lub innego leku w dziennej dawce równoważnej oraz pacjentów w wieku 12-17 lat, jeśli zsumowana dawka wynosiła ≥ 500 µg flutykazonu lub innego leku w dziennej dawce równoważnej ▪ dodatkowe, zatwierdzone lokalnie leki wspomagające terapię astmy (np. leki przeciwleukotrienowe, bromek tiotropium, kromon, teofilina, kortykosteroidy doustne) przyjmowane co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania, były dozwolone <u>Kryteria włączenia w dniu randomizacji:</u> ▪ ujemny wynik testu ciążowego przed podaniem pierwszej dawki badanej interwencji ▪ spełnienie ≥ 2 warunków na 7 dni przed randomizacją: o wynik oceny objawów astmy w ciągu dnia lub wybudzeń nocnych z powodu astmy ≥ 1 punktu przez > 2 dni o ratunkowe stosowanie (*rescue use*) krótko działających agonistów receptora β-2 adrenergicznego przez > 2 dni o co najmniej jednokrotne wybudzenie nocne z powodu astmy ▪ przewidywana (*predicted*) FEV_1, przed podaniem środka rozszerzającego oskrzela < 80% wartości należnej (w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat wartość <90% wartości należnej) przed randomizacją ▪ zaprezentowanie umiejętności korzystania z inhalatora, pikflometru oraz znajomości technik potrzebnych w trakcie przeprowadzania spirometrii ▪ zgodność ≥ 70% z typową terapią w skojarzeniu ICS/LABA w okresie przed randomizacją, oceniane na podstawie Dziennika Astmy (*Asthma Daily Diary*); pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby przed randomizacją, mogli czasowo nie być w stanie prowadzić Dziennika Astmy – w takich przypadkach zgodność tę obliczano dla okresu po zakończeniu leczenia systemowego kortykosteroidami ▪ uzupełnienie ≥ 80% Dziennika Astmy (uzupełnienie przez dowolne 8 z 10 ocen rano i wieczorem w okresie przed randomizacją)
Kryteria wykluczenia	• wstrząs anafilaktyczny w wywiadzie, w reakcji na jakikolwiek lek biologiczny ▪ inna niż astma, klinicznie istotna choroba płuc (np. infekcja płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuca, AATD, pierwotna dyskineza rzęsek) lub zdiagnozowana wcześniej choroba systemowa związana z eozynofilią (np. alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, zespół Churga i Straussa, zespół hipereozynofilowy) • zakażenie pasożytnicze, zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed przystąpieniem do badania, nie leczone lub nie odpowiadające na standardowe leczenie • jakiekolwiek schorzenie, włącznie z chorobami układu sercowo-naczyniowego, żołądka i jelit, wątroby, nerek, chorobami neurologicznymi, mięśniowo-szkieletowymi, infekcjami, chorobami endokrynnymi, metabolicznymi, hematologicznymi, psychicznymi lub poważnym upośledzeniem fizycznym, które w opinii badacza nie zostały ustabilizowane, przez co mogłyby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w trakcie badania, wpłynąć na wyniki próby klinicznej lub utrudnić choremu uczestnictwo w badaniu • nadwrażliwość na lek w wywiadzie • ostra infekcja górnych dróg oddechowych wymagająca leczenia antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi w ciągu 30 dni przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu lub w trakcie skryningu lub okresu przed randomizacją

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

SIROCCO (publikacje: *Bleecker 2016,* NCT01928771	
	• jakiekolwiek istotne klinicznie zaburzenia w wynikach badań, które mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta w trakcie badania, wyniki próby klinicznej lub utrudnić choremu uczestnictwo w całym badaniu • jakiekolwiek zaburzenie kardiologiczne lub zaburzenia w wynikach EKG, które odnotowano w trakcie skryningu lub okresu przed randomizacją, a które w ocenie badacza mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta lub wyniki próby • nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie, w okresie 12 miesięcy przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu • pozytywny wynik testu na WZW typu B lub C lub potwierdzone w wywiadzie (pacjenci, którzy byli szczepieni na WZW typu B, którzy nie chorowali na WZW typu B, mogli być włączeni do badania) • potwierdzony niedobór odporności w wywiadzie, włącznie z wynikiem pozytywnym testu na HIV • palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (≥ 10 paczkolat) • nowotwór w wywiadzie: o pacjenci z rakiem podstawnokomórkowym, zlokalizowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem szyjki macicy, mogli wziąć udział w badaniu, jeśli znajdowali się w remisji oraz zakończyli terapią przeciwnowotworową w okresie ≥ 12 miesięcy przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu o pacjenci z innymi przerzutami mogli wziąć udział w badaniu, jeśli znajdowali się w remisji oraz zakończyli terapią przeciwnowotworową w okresie ≥ 5 lat przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu ▪ stosowanie leków immunosupresyjnych (włącznie z metotreksatem, troleandomycyną, cyklosporyną, azatiopryną, domięśniowymi długo działającymi kortykosteroidami lub inną eksperymentalnym leczeniem przeciwzapalnym) w okresie 3 miesięcy przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu (wyjątek stanowiło przewlekłe stosowanie prednizonu w leczeniu astmy) ▪ otrzymywanie (*receipt*) immunoglobulin lub produktów z krwi (*blood products*) w okresie 30 dni przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu ▪ otrzymywanie jakiegokolwiek dostępnego na rynku (np. omalizumab) lub badanego leku biologicznego w okresie 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku, przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu, w zależności od tego, co trwało dłużej (szczepionki zawierające inaktywowane lub martwe drobnoustroje [np. inaktywowana szczepionka na grypę] były dopuszczalne pod warunkiem podania w ciągu tygodnia przed lub po podaniu badanej interwencji) ▪ otrzymywanie jakiegokolwiek badanego, niebiologicznego leku w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed randomizacją do badania, w zależności od tego, co trwało dłużej ▪ wcześniejsza randomizacja do jakiegokolwiek badania z użyciem benralizumabu ▪ rozpoczęcie nowej immunoterapii alergenowej było zabronione w okresie 30 dni przed dniem składania świadomej zgody na udział w badaniu o rozpoczęcie immunoterapii przed tym okresem lub jako rutynowe leczenie sezonowe pacjenta było dozwolone o jeśli immunoterapia była podawana dożylnie, powinna nastąpić 7-dniowa przerwa przed podaniem benralizumabu ▪ stosowanie jakiegokolwiek doustnego lub podawanego w kroplach do oczu nieselektywnego leku β-adrenolitycznego (np. propranolol) ▪ zabieg chirurgiczny zaplanowany w okresie trwania badania ▪ kobiety w trakcie laktacji lub karmiące piersią ▪ wcześniejsza randomizacja do badania ▪ zakwalifikowanie do innej próby klinicznej ▪ członkowie AstraZeneca zaangażowani w planowanie lub prowadzenie badania ▪ pracownicy ośrodka prowadzącego badanie lub inne osoby zaangażowane lub spokrewnione z nimi
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

SIROCCO (publikacje: *Bleecker 2016,* NCT01928771						
	▪ stężenie aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparginianowej ≥ 2,5 krotnie powyżej górnej granicy normy, potwierdzone w trakcie skryningu ▪ przyjmowanie inhibitorów 5-lipoksygenazy (np. produktu Zileuton) i roflumilastu					
Charakterystyka populacji^	Grupa wiekowa od ≥ 18 do 75 lat, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Średnia BMI (SD) [kg/m^2]	Mediana liczby eozynofili (zakres) [komórek/µl]
BEN Q4W + SoC, N = 275	▪ ogółem: 388 (97%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 267 (97%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 121 (98%)	▪ ogółem: 50,1 (13,4) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 49,2 (13,1) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 52,0 (13,9)	▪ ogółem: 124 (31%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 102 (37%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 22 (18%)	▪ ogółem: 285 (71%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 191 (69%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 94 (76%)	▪ ogółem: 29,2 (7,1)^^ ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 28,9 (6,9)^^ ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 29,9 (7,3)	▪ ogółem: 390 (0-3440);·bd.: 4 ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 500 (300-3440) bd.: 1 ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 160 (0-297) bd.: 3
BEN Q8W + SoC, N-= 267	▪ ogółem: 379 (95%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 257 (96%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 122 (93%)	▪ ogółem: 47,6 (14,5) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 47,6 (14,6) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 47,8 (14,3)	▪ ogółem: 146 (37%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 93 (35%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 53 (40%)	▪ ogółem: 287 (72%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 192 (72%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 95 (73%)	▪ ogółem: 28,2 (6,2) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 27,7 (6,1) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 29,3 (6,2)	▪ ogółem: 360 (0-3100) bd.: 6 ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 500 (300-3100) bd.: 4 ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 180 (0-290) bd.: 2
PBO + SoC, N = 267	▪ ogółem: 384 (94%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 255 (96%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 129 (92%)	▪ ogółem: 48,7 (14,9) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 48,6 (14,7) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 49,0 (15,3)	▪ ogółem: 138 (34%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 97 (33%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 51 (36%)	▪ ogółem: 302 (74%) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 191 (72%) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 111 (79%)	▪ ogółem: 28,9 (7,1) ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 28,7 (7,0) ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 29,3 (7,1)	▪ ogółem: 370 (0-2690) bd.: 4 ▪ eozynofilia ≥ 300 komórek/µl: 500 (300-2690) bd.: 3 ▪ eozynofilia < 300 komórek/µl: 130 (0-290) bd.: 1
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

SIROCCO (publikacje: *Bleecker 2016,* NCT01928771							
Przepływ chorych	Chorzy poddani randomizacji, n (%*)	Chorzy poddani leczeniu (ITT), n (%*)	Terapia skojarzona ICS/LABA, n (%*)	Ukończenie leczenia, n (%*)	Przerwanie leczenia n (%*)	Ukończenie badania, n (%*)	Utraceni z obserwacji, n (%*)
BEN Q4W + SoC	400 (100%)	399^ (100%)	przy ≥ 300 komórek/µl: 275 (68,8%) przy < 300 komórek/µl: 124 (31,0%)	349 (87,3%)	50 (12,5%)	354 (88,5%)	5 (1,3%)
BEN Q8W + SoC	398 (100%)	398 (100%)	przy ≥ 300 komórek/µl: 267 (67,1%) przy < 300 komórek/µl: 131 (32,9%)	358 (89,9%)	40 (10,1%)	358 (89,9%)	5 (1,3%)
PBO + SoC	407 (100%)	407 (100%)	przy ≥ 300 komórek/µl: 267 (65,6%) przy < 300 komórek/µl: 140 (34,4%)	362 (88,9%)	45 (11,1%)	367 (90,2%)	3 (0,7%)
Ogółem	1205 (100%)	1204 (100%)	przy ≥ 300 komórek/µl: 809 (67,1%) przy < 300 komórek/µl: 395 (32,8%)	1069 (88,7%)	135 (11,2%)	1079 (89,5%)	13 (1,1%)
Wyniki							

Analiza skuteczności: BEN Q4W + SoC vs BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC

AER u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (275 vs 267 vs 267):

- 0,73 (95% CI: 0,60; 0,89) vs 0,65 (95% CI: 0,53; 0,80) vs 1,33 (95% CI: 1,12; 1,58)
- różnica bezwzględna (*absolute difference estimate*):-0,60 (95% CI:-0,87; 0,33) vs-0,68 (95% CI:-0,95;-0,42)
- wskaźnik różnic oceny zaostrzeń w porównaniu z placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC: 0,55 (95% CI: 0,42; 0,71), p < 0,0001
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 0,49 (95% CI: 0,37; 0,64), p < 0,0001
- prowadzące do wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji: 28 (10%) vs 18 (7%) vs 37 (14%)
- szacowany wskaźnik roczny zaostrzeń: 0,11 (95% CI: 0,07; 0,16) vs 0,06 (95% CI: 0,04; 0,11) vs 0,18 (95% CI: 0,13; 0,25)
- szacowana różnica bezwzględna (*absolute difference estimate*):-0,07 (95% CI:-0,14; 0,00) vs -0,11 (95% CI:-0,18;-0,05)
- wskaźnik różnic oceny zaostrzeń w porównaniu z placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC: 0,61 (95% CI: 0,37; 1,01), p = 0,0529
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 0,37 (95% CI: 0,20; 0,67), p = 0,0010

AER u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią < 300 komórek/µl (124 vs 131 vs 140):

- 0,85 (95% CI: 0,65; 1,11) vs 1,00 (95% CI: 0,78; 1,28) vs 1,21 (95% CI: 0,96; 1,52)
- różnica bezwzględna (absolute difference estimate):-0,36 (95% CI:-0,71;-0,00) vs-0,21 (95% CI:-0,58; 0,16)
- wskaźnik różnic oceny zaostrzeń w porównaniu z placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC: 0,70 (95% CI: 0,50; 1,00), p < 0,0471
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 0,83 (95% CI: 0,59; 1,16), p < 0,2685

FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (271 vs 264 vs 261):

- średnia zmiana (n pacjentów$^{\$}$): 0,345 (236) vs 0,398 (235) vs 0,239 (233)
- MD: 0,106 (95% CI: 0,016; 0,196), p = 0,0215 vs 0,159 (95% CI: 0,068; 0,249), p = 0,0006

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

SIROCCO (publikacje: *Bleecker 2016,* NCT01928771

FEV$_1$ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią < 300 komórek/µl (120 vs 129 vs 138):

- średnia zmiana (n pacjentów$^{\$}$): 0,120 (105) vs 0,248 (119) vs 0,145 (125)
- MD:-0,025 (95% CI:-0,134; 0,083), p = 0,6438 vs 0,102 (95% CI: 0,003; 0,208), p = 0,568

Ocena TASS u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (273 vs 263 vs 267):

- średnia zmiana (n pacjentów$^{\$}$):-1,12 (197) vs-1,30 (178) vs-1,04 (180)
- MD w porównaniu do placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC:-0,08 (95% CI:-0,27; 0,12), p = 0,4420
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:-0,25 (95% CI:-0,45;-0,06), p = 0,0118

Ocena TASS u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią < 300 komórek/µl (123 vs 127 vs 139):

- średnia zmiana (n pacjentów$^{\$}$):-0,97 (93) vs-1,06 (91) vs-0,77 (99)
- MD w porównaniu z placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC:-0,20 (95% CI:-0,48; 0,08), p = 0,1688
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:-0,29 (95% CI:-0,57;-0,01), p = 0,0431

FEV$_1$ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (250 vs 238 vs 245)

- średnia zmiana od wartości wyjściowej liczona metodą najmniejszych kwadratów (MS, ang. *mean square*) (n pacjentów$^{\$}$): 0,231 (n = 231) vs 0,233 (n = 225) vs 0,134 (n = 228)
- MD w porównaniu do placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC: 0,097 (95% CI: 0,006; 0,189), p = 0,0369
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 0,099 (95% CI: 0,007; 0,192), p = 0,0357

Ocena objawów przy użyciu kwestionariusza ACQ-6 u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (274 vs 263 vs 267)

- średnia zmiana MS (n pacjentów$^{\$}$):-1,32 (198) vs-1,46 (191) vs-1,17 (186)
- MD w porównaniu do placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC:-0,15 (95% CI:-0,34; 0,04), p = 0,1107
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:-0,29 (95% CI:-0,48;-0,10), p = 0,0028

Ocena objawów przy użyciu kwestionariusza ACQ-6 u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią < 300 komórek/µl (124 vs 130 vs 138)

- średnia zmiana MS (n pacjentów$^{\$}$):-0,89 (89) vs-1,11 (94) vs-0,89 (97)
- MD w porównaniu do placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC: 0,00 (95% CI:-0,27; 0,27), p = 0,9903
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:-0,22 (95% CI:-0,48; 0,05), p = 0,1066

Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza AQLQ(S)+12 u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (261 vs 252 vs 254)

- średnia zmiana MS (n pacjentów$^{\$}$): 1,44 (192) vs 1,56 (187) vs 1,26 (180)
- MD w porównaniu do placebo:
  - BEN Q4W + SoC vs PBO + SoC: 0,18 (95% CI:-0,02; 0,37), p = 0,0811
  - BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 0,30 (95% CI: 0,10; 0,50), p = 0,0036

Mediana liczby eozynofili we krwi obwodowej w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (Q1; Q3):

- ocena wyjściowa (275 vs 267 vs 265): 450 (300; 720) vs 440 (280; 690) vs 460 (330; 760)
- w 4. tygodniu (263 vs 247 vs 244): 0 (0; 10) vs 0 (0; 10) vs 420 (255; 640)
  - średnia zmiana:-95,2% vs-91,0% vs 3,0%
  - MD:-98,3% (95% CI:-107,3;-89,2), p < 0,0001 vs-94,1% (95% CI:-103,3;-84,9), p < 0,0001

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

SIROCCO (publikacje: *Bleecker 2016,* NCT01928771
▪ w 48. tygodniu (202 vs 208 vs 202): 0 (0; 10) vs 0 (0; 10) vs 375 (230; 580)
• średnia zmiana:-95,3% vs-92,7% vs 6,9%
• MD:-102,2% (95% CI:-116,2;-88,2), p < 0,0001 vs-99,6% (95% CI:-113,6;-85,6), p < 0,0001
Mediana liczby eozynofili we krwi obwodowej w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę ICS/LABA z eozynofilią < 300 komórek/µl (Q1; Q3):
▪ ocena wyjściowa (123 vs 129 vs 139): 160 (100; 220) vs 150 (80; 240) vs 150 (80; 220)
▪ w 4. tygodniu (118 vs 118 vs 134): 0 (0; 10) vs 0 (0; 10) vs 160 (90; 250)
• średnia zmiana:-87,5% vs-89,2% vs 81,6%
• MD:-169,1% (95% CI:-208,7;-129,5), p < 0,0001 vs-170,8% (95% CI:--210,2;-131,3), p < 0,0001
▪ w 48. tygodniu (90 vs 99 vs 97): 0 (0; 10) vs 0 (0; 10) vs 150 (80; 310)
• średnia zmiana:-84,0% vs-88,3% vs 122,1%
• MD:-206,1% (95% CI:-292,0;-120,3), p < 0,0001 vs-210,5% (95% CI:-294,9;-126,0), p < 0,0001
Analiza bezpieczeństwa: BEN Q4W + SoC vs BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC
(403 vs 394 vs 407)
▪ jakiekolwiek AE: 293 (73%) vs 281 (71%) vs 311 (76%)
▪ jakiekolwiek AE prowadzące do zakończenia leczenia: 9 (2%) vs 8 (2%) vs 3 (<1%)
▪ jakiekolwiek SAE: 47 (12%) vs 52 (13%) vs 55 (14%)
▪ zgony w wyniku AEs: 2 (<1%) vs 1 (<1%) vs 2 (1%)
▪ reakcje w miejscu podania: 16 (4%) vs 9 (2%) vs 8 (2%)
▪ najczęstsze AEs raportowane u >3% pacjentów z obu grup:
○ pogorszenie astmy: 60 (15%) vs 45 (11%) vs 78 (19%)
○ zapalenie nosa i gardła: 47 (12%) vs 46 (12%) vs 47 (12%)
○ infekcje górnych dróg oddechowych: 44 (11%) vs 32 (8%) vs 36 (9%)
○ ból głowy: 30 (7%) vs 37 (9%) vs 21 (5%)
○ zapalenie oskrzeli: 24 (6%) vs 19 (5%) vs 30 (7%)
▪ AEs związane z nadwrażliwością: 13 (3%) vs 11 (3%) vs 11(3%)
Uwagi
▪ analiza główna obejmowała pacjentów otrzymujących duże dawki leczenia w skojarzeniu ICS/LABA z wyjściową eozynofilią we krwi obwodowej ≥ 300 komórek/µl
▪ do badania włączano także pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat, autorzy przedstawili wyniki w populacji mieszanej, jednak odsetek randomizowanych pacjentów w tym przedziale wiekowym był niewielki (3-6%); dane dotyczące charakterystyki wyjściowej tych pacjentów nie zostały przedstawione
▪ w analizie bezpieczeństwa do grupy BEN Q4W + SoC włączono 4 pacjentów z grupy BEN Q8W + SoC, którzy otrzymali dodatkowe dawki benralizumabu

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ jednego z pacjentów utracono z obserwacji;
^^ brak danych dotyczących wskaźnika BMI u 2 pacjentów;
# pogorszenie astmy definiowano jako jakiekolwiek nowe objawy lub pogorszenie występujących dotychczas objawów niepokojących pacjenta lub związanych ze stanami opisanymi w alertach Dziennika Astmy (*Asthma Daily diary alerts*);
$ liczba pacjentów, u których dostępne były dane z pomiaru w 48 tygodniu badania.

17.14.1.4Badanie ZONDA

Tabela 338. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *ZONDA.*

ZONDA (publikacje: *Nair 2017,* NCT02075255			
Metodyka			
Rodzaj badania	randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w grupach równoległych (*parallel-group*)		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5(R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	89 ośrodków (Argentyna, Europa, Kanada, Chile, Korea Południowa, USA)	**Sponsor**	AstraZeneca
Okres obserwacji	dane zbierano przez cały okres badania (do 28 tygodnia) oraz przez okres obserwacji do 36 tygodnia		
Oszacowanie wielkości próby	próbę zaplanowano tak, by włączyć do badania około 70 pacjentów do każdej z grup, aby z mocą 86% przy użyciu testu Wilcoxona dla par obserwacji i przyjmując dwustronne p = 0,05, wykryć zmianę dawki doustnych glikokortykoidów (OCS, ang. oral glucocortycoids) u pacjentów otrzymujących benralizumab w porównaniu z wynikami pacjentów otrzymujących placebo		
Analiza statystyczna	główny punkt końcowy analizowano za pomocą testu Wilcoxona dla par obserwacji do analizy dodatkowych punktów końcowych użyto testu Cochrana – Mantela – Haenszela		
Punkty końcowe	**Główny punkt końcowy:** ▪ procentowa redukcja dawki doustnych glikokortykoidów od wartości wyjściowej do końca fazy leczenia podtrzymującego **Dodatkowe kluczowe punkty końcowe:** ▪ odsetek pacjentów, u których zredukowano dzienną średnią dawkę doustnych glikokortykoidów o ≥ 25%, o ≥ 50% lub o 100% (przerwanie leczenia doustnymi glikokortykoidami) od wartości wyjściowej do końca fazy leczenia podtrzymującego ▪ odsetek pacjentów, u których końcowa (*final*) średnia dzienna dawka doustnych glikokortykoidów wynosiła ≤ 5,0 mg w leczeniu podtrzymującym astmy ▪ częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku ▪ czas do pierwszego zaostrzenia objawów astmy ▪ odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem objawów astmy (włącznie z zaostrzeniami wymagającymi wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji) ▪ ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela ▪ ogólna ocena objawów astmy w skali TASS (ang. *total asthma symptom score*) ▪ ocena objawów astmy według kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-6, ang. *Asthma Control Questionnaire*) ▪ ocena ogólnej jakości życia przy użyciu standaryzowanego kwestionariusza AQLQ dla pacjentów powyżej 12 roku życia (*Standarised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older*) **Eksploracyjne punkty końcowe:**		

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

ZONDA (publikacje: *Nair 2017,* NCT02075255	
	▪ wpływ eozynofilii we krwi i plwocinie na skuteczność benralizumabu ▪ bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
Benralizumab (BEN) w dawce 30 mg, podawany podskórnie, z podziałem na podgrupy pacjentów przyjmujących lek co 4 tygodnie (Q4W) lub co 8 tygodni (Q8W), (pierwsze 3 dawki również były podawane co 4 tygodnie) **Placebo (PBO)** dopasowane odpowiednio do interwencji **Dodatkowe leczenie** – wszyscy pacjenci otrzymywali doustne glikokortykoidy (OCS) przez ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania oraz doustnie prednizol lub prednizolon w momencie rozpoczęcia badania	
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ pisemna zgoda na udział w badaniu oraz w związanych z nim procedurach ▪ kobiety i mężczyźni w wieku 18-75 lat ▪ kobiety stosujące środki zapobiegające ciąży od momentu przystąpienia do badania do 16 tygodni po przyjęciu przez pacjentkę końcowej dawki leku; dodatkowo, wymagane przeprowadzenie testu ciążowego z wynikiem ujemnym przed włączeniem do badania; kobiety nie mogące zajść w ciążę definiowano jako kobiety poddane permanentnej sterylizacji lub po menopauzie ▪ w przypadku mężczyzn aktywnych seksualnie wymagane stosowanie metod podwójnego zapobiegania ciąży od momentu przystąpienia do badania do 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku ▪ waga ≥ 40 kg ▪ eozynofilia obwodowej ≥ 150 komórek/µl, w ocenie lokalnego laboratorium w momencie włączenia do badania ▪ zdiagnozowana astma wymagająca leczenia średnimi lub wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów ([ICS, ang. *inhaled corticosteroids*], w dawce odpowiadającej > 250 µg flutykazonu, w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptora β-2 adrenergicznego (LABA, ang. *long-acting beta-agonists*) przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ udokumentowane leczenie ICS w wysokich dawkach (odpowiadających > 500 µg flutykazonu) w skojarzeniu z LABA, przez ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ przewlekła, ciągła terapia glikokortykoidami przez ≥ 6 miesięcy bezpośrednio poprzedzających leczenie badaną interwencją o dawkowanie równoważne 7,5-40 mg dziennie prednizolonu/prednizonu podczas 1 wizyty; dawki muszą być stabilne przez ≥ 2 tygodnie przed randomizacją o wymagana zgoda do zmiany dotychczasowej terapii glikokortykoidami na prednizon/prednizolon na czas trwania badania ▪ pacjenci z udokumentowanymi niepowodzeniami redukcji dawek OCS w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania nie musieli redukować przyjmowanej dawki; niepowodzenie w redukcji dawki definiowano jako: o natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1, ang. *forced expiratory volume in 1 second*) przed podaniem środka rozszerzającego oskrzela < 80% wartości należnej o szczytowy przepływ wydechowy (PEF, ang. *peak expiratory flow*) < 80% indywidualnej wartości wyjściowej o wzrost liczby wybudzeń nocnych spowodowanych astmą, o > 50% średniej indywidualnej wartości wyjściowej o dzienne stosowanie albuterolu lub salbutamolu > 4 dawek powyżej średniej indywidualnej wartości wyjściowej o konieczność tymczasowego stosowania wysokich dawek prednizonu lub prednizolonu w leczeniu zaostrzeń objawów astmy spowodowanych zmniejszeniem dawki sterydów

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

ZONDA (publikacje: *Nair 2017,* NCT02075255	
	▪ dodatkowe terapie wspomagające leczenie astmy (np. leki przeciwleukotrienowe, bromek tiotropium, kromon, teofilina) były dozwolone; wyjątek stanowiły inhibitory 5-lipoksygenazy (np. zileutonu i roflumilastu) ▪ wartość poranna FEV_1 przed podaniem środka rozszerzającego oskrzela < 80% wartości należnej, przewidywanej podczas 2 wizyty ▪ potwierdzona astma: o próba rozkurczowa po podaniu środka rozszerzającego oskrzela FEV_1 ≥ 12% oraz ≥ 200 ml, raportowana w trakcie 1, 2 lub 3 wizyty lub o odwracalność obturacji oskrzeli w okresie 24 miesięcy przed włączeniem do badania lub o nadreaktywność oskrzeli w próbie prowokacyjnej (ang. *airway hyper-responsiveness;* stężenie metacholiny powodujące spadek o 20% FEV_1) udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub o zmienność przepływu powietrza (*airflow variability*) FEV_1 ≥ 20% pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami, udokumentowana w okresie 12 miesięcy przed randomizacją ▪ wykonanie badań odwracalności obturacji oskrzeli przed randomizacją w celu ustalenia wyników wyjściowych ▪ udokumentowane ≥ 1 zaostrzenie objawów astmy w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania <u>Kryteria włączenia w dniu randomizacji:</u> ▪ ujemny wynik testu ciążowego ▪ zoptymalizowana dawka OCS ustalona w ciągu ≥ 2 tygodni przed randomizacją ▪ dodatkowa terapia wspomagająca leczenie astmy nie mogła być rozpoczynana w trakcie okresu rozpoczęcia/optymalizowania dawki glikokortykoidów (nie dotyczy leczenia zaostrzeń występujących podczas skryningu, rozpoczęcia badania lub okresu optymalizowania dawki glikokortykoidów) ▪ zgodność ≥ 70% przyjmowania OCS w czasie od 1 do 6 wizyty, na podstawie Dziennika Astmy (*Asthma Daily Diary*) ▪ zgodność ≥ 70% przyjmowania typowej terapii w skojarzeniu ICS/LABA w czasie od 1 do 6 wizyty,, na podstawie Dziennika Astmy ▪ uzupełnienie ≥ 70% Dziennika Astmy (uzupełnienie ocen rano i wieczorem) przed każdą wizytą w okresie od 1 do 6 wizyty
Kryteria wykluczenia	▪ klinicznie istotna choroba płuc, inna niż astma (np. infekcja płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuca, AATD, pierwotna dyskineza rzęsek) lub zdiagnozowana wcześniej choroba systemowa związana z eozynofilią (np. alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, zespół Churga i Straussa, zespół hipereozynofilowy) ▪ jakiekolwiek schorzenie, włącznie z chorobami układu sercowo-naczyniowego, żołądka i jelit, wątroby, nerek, chorobami neurologicznymi, mięśniowo-szkieletowymi, infekcjami, chorobami endokrynnymi, metabolicznymi, hematologicznymi, psychicznymi lub poważnym upośledzeniem fizycznym, które w opinii badacza nie zostały ustabilizowane, przez co mogłyby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w trakcie badania, wpłynąć na wyniki próby klinicznej lub utrudnić choremu uczestnictwo w badaniu ▪ nadwrażliwość na lek w wywiadzie ▪ wstrząs anafilaktyczny w wywiadzie, w reakcji na jakikolwiek lek biologiczny ▪ zakażenie pasożytnicze, zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed przystąpieniem do badania, nie leczone lub nie odpowiadające na standardowe leczenie ▪ ostra infekcja górnych dróg oddechowych wymagająca leczenia antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania lub w trakcie fazy rozpoczęcia/optymalizacji dawki glikokortykoidów ▪ jakiekolwiek istotne klinicznie zaburzenia w wynikach badań, które mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta w trakcie badania, wyniki próby klinicznej lub utrudnić choremu uczestnictwo w całym badaniu

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

ZONDA (publikacje: *Nair 2017,* NCT02075255	
	▪ jakiekolwiek zaburzenie kardiologiczne lub zaburzenia w wynikach EKG, które odnotowano w trakcie fazy rozpoczęcia/optymalizacji dawki glikokortykoidów, a które w ocenie badacza mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta lub wyniki próby ▪ nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie, w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ pozytywny wynik testu na WZW typu B lub C lub potwierdzone w wywiadzie (pacjenci, którzy byli szczepieni na WZW typu B, którzy nie chorowali na WZW typu B, mogli być włączeni do badania) ▪ potwierdzony niedobór odporności w wywiadzie, włącznie z wynikiem pozytywnym testu na HIV ▪ palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (≥ 10 paczkolat) ▪ nowotwór w wywiadzie: o pacjenci z rakiem podstawnokomórkowym, zlokalizowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem szyjki macicy, mogli wziąć udział w badaniu, jeśli znajdowali się w remisji oraz zakończyli terapią przeciwnowotworową w okresie ≥ 12 miesięcy przed włączeniem do badania o pacjenci z innymi przerzutami mogli wziąć udział w badaniu, jeśli znajdowali się w remisji oraz zakończyli terapią przeciwnowotworową w okresie ≥ 5 lat przed włączeniem do badania ▪ stosowanie leków immunosupresyjnych (włącznie z metotreksatem, troleandomycyną, cyklosporyną, azatiopryną, domięśniowymi długo działającymi kortykosteroidami lub inną eksperymentalnym leczeniem przeciwzapalnym) w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania; wyjątek stanowiło przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykoidów w leczeniu astmy ▪ klinicznie istotne zaostrzenie objawów astmy w ocenie badacza, włącznie z zaostrzeniami wymagającymi zastosowania leczenia systemowego glikokortykoidami lub zwiększenia dawki przyjmowanych już doustnych glikokortykoidów, na 14 dni przed włączeniem do badania ▪ zagrażająca życiu ataki astmy w wywiadzie ▪ kontrola objawów astmy poprzez przyjmowanie OCS w dziennej dawce ≤ 5 mg w trakcie fazy rozpoczęcia badania/optymalizowania dawki glikokortykoidów ▪ pacjenci zakwalifikowani do trzech kolejnych redukcji dawek doustnych glikokortykoidów podczas wizyt 2-4, którzy podczas 5 wizyty nadal spełniali kryteria redukcji dawki ▪ otrzymywanie (*receipt*) doustnych glikokortykoidów innych niż prednizon lub prednizolon jako kontrolne leczenie podtrzymujące przeciw objawom astmy od momentu włączenia do badania przez cały okres jego trwania ▪ otrzymywanie (*receipt*) immunoglobulin lub produktów z krwi (*blood products*) w okresie 30 dni przed włączeniem do badania ▪ otrzymywanie jakiegokolwiek dostępnego na rynku (np. omalizumab) lub badanego leku biologicznego w okresie 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku, w zależności od tego, co trwało dłużej, przed włączeniem do badania ▪ otrzymywanie szczepionek atenuowanych w okresie 30 dni przed włączeniem do badania; szczepionki zawierające inaktywowane lub martwe drobnoustroje [np. inaktywowana szczepionka na grypę] były dopuszczalne pod warunkiem podania w ciągu tygodnia przed lub po wizycie odnośnie badania ▪ otrzymywanie jakiegokolwiek badanego, niebiologicznego leku w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed włączeniem do badania, w zależności od tego, co trwało dłużej ▪ wcześniejsza randomizacja do jakiegokolwiek badania z użyciem benralizumabu ▪ rozpoczęcie nowej immunoterapii alergenowej było zabronione w okresie 30 dni przed włączeniem do badania; immunoterapia rozpoczęta przed tym okresem, podawana jako standardowe leczenie sezonowe, była dozwolona; jeśli immunoterapia była podawana w formie iniekcji, wymagano 7 dni przerwy pomiędzy immunoterapią a benralizumabem ▪ stosowanie jakiegokolwiek doustnego lub podawanego w kroplach do oczu nieselektywnego leku β-adrenolitycznego (np. propranolol) ▪ zabieg chirurgiczny zaplanowany w okresie trwania badania ▪ kobiety w trakcie laktacji lub karmiące piersią
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

ZONDA (publikacje: *Nair 2017,* NCT02075255					
	▪ wcześniejsza randomizacja do badania ▪ zakwalifikowanie do innej próby klinicznej ▪ członkowie AstraZeneca zaangażowani w planowanie lub prowadzenie badania ▪ pracownicy ośrodka prowadzącego badanie lub inne osoby zaangażowane lub spokrewnione z nimi ▪ stężenie aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparginianowej ≥ 2,5 krotnie powyżej górnej granicy normy, potwierdzone w trakcie skryningu				
Charakterystyka populacji^	Średnia wieku (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)*	Średnia BMI (SD) [kg/m^2]	Mediana liczby eozynofili (zakres) [komórek/µl]	Liczba eozynofili we krwi obwodowej (komórek/µl), n (%)
BEN Q4W + SoC	50,2 (12,0)	32 (44,4%)	29,8 (6,8)	462 (160-1740)	▪ ≥ 150- < 300: 10 (14%) ▪ ≥ 300: 62 (86%)
BEN Q8W + SoC	52,9 (10,1)	26 (35,6%)	30,2 (6,5)	437 (154-2140)	▪ ≥ 150- < 300: 12 (16%) ▪ ≥ 300: 61 (84%)
PBO + SoC	49,9 (11,7)	27 (36,0%)	28,7 (5,2)	535 (160-4550)	▪ ≥ 150- < 300: 11 (15%) ▪ ≥ 300: 64 (85%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami				
Przepływ chorych	Chorzy poddani randomizacji, n (%*)	Ukończenie leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przerwanie udziału w badaniu, n (%)	Utraceni z obserwacji, n (%*)
BEN Q4W + SoC	72 (100%)	68 (94%)	4^ (6%)	4^ (6%)	0 (0%)
BEN Q8W + SoC	73 (100%)	69 (95%)	6 (8%)	4 (6%)	0 (0%)
PBO + SoC	75 (100%)	72 (96%)	3 (4%)	3 (4%)	1 (1,3%)
Ogółem	220 (100%)	209 (95,0%*)	13 (5,9%*)	11 (5,0%*)	1 (0,5%)
Wyniki					

ZONDA (publikacje: *Nair 2017,* NCT02075255

Analiza skuteczności: BEN Q4W + SoC vs BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC:

(72 vs 73 vs 75)

Mediana dziennej dawki OCS (zakres) [mg]:

- wyjściowa: 10,0 (7,5-40,0) vs 10,0 (7,5-40,0) vs 10,0 (7,5-40,0
- podczas końcowej wizyty: 5,0 (0,0-45,0) vs 5,0 (0,0-30,0) vs 10,0 (0,0-40,0)
- redukcja dawki (% od wartości wyjściowej): 75,0 (-100-100) vs 75,0 (-50-100) vs 25,0 (-150-100), p < 0,001 (dla BEN Q4W + SoC i BEN Q8W + SoC)

Odsetek pacjentów, u których zredukowano dzienną średnią dawkę OCS o:

- ≥ 90%: 24 (33%) vs 27 (37%) vs 9 (12%)
- ≥ 75%: 38 (53%) vs 37 (51%) vs 15 (20%)
- ≥ 50%: 48 (67%) vs 48 (66%) vs 28 (37%)
- ≥ 0%: 54 (76%) vs 58 (79%) vs 40 (53%)
- jakikolwiek wzrost lub brak zmiany w dawkowaniu: 17 (24%) vs 15 (21%) vs 35 (47%)
- BEN Q4W + SoC, OR = 4,09 (95% CI: 2,22; 7,57), p < 0,001
- BEN Q8W + SoC, OR = 4,12 (95% CI: 2,22; 7,63), p < 0,001

Redukcja końcowej (*final*) dawki OCS od wartości wyjściowej:

- o 100%: 22/39 (56%), OR = 5,23 (95% CI: 1,92; 14,21), p < 0,001 vs 22/42 (52%), OR = 4,19 (95% CI: 1,58; 11,12), p = 0,002 vs 8/42 (19%)
- o ≥ 50%: 48 (67%), OR = 3,59 (95% CI: 1,79; 7,22), p < 0,001 vs 48 (66%), OR = 3,03 (95% CI: 1,57; 5,86), p < 0,001 vs 28 (37%)
- o ≥ 25%: 54 (75%), OR = 2,89 (95% CI: 1,45; 5,79), p = 0,002 vs 57 (78%), OR = 3,25 (95% CI: 1,62; 6,52), p < 0,001 vs 38 (51%)

Odsetek pacjentów, u których końcowa średnia dzienna dawka OCS wynosiła ≤ 5,0 mg:

- 44 (61%), OR = 3,16 (95% CI: 1,60; 6,23), p < 0,001 vs 43 (59%), OR = 2,74 (95% CI: 1,41; 5,31), p = 0,002 vs 25 (33%)

Odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem objawów astmy:

- 19 (26%), OR = 0,32 (95% CI: 0,16; 0,5), p = 0,001 vs 17 (23%), OR= 0,28 (95% CI: 0,14; 0,56), p < 0,001 vs 39 (52%)

Wskaźnik rocznych zaostrzeń:

- współczynnik surowy (*crude rate*): 0,82 vs 0,55 vs 1,80
- szacowany współczynnik marginalny (*marginal rate estimate*)*:* 0,83 (95% CI: 0,55; 1,26) vs 0,54 (95% CI: 0,34; 0,88) vs 1,83 (95% CI: 1,33; 2,50)
- MAD =-0,99 (95% CI:-1,66;-0,33) vs-1,28 (95% CI:-1,92;-0,64)
- RR BEN Q4W + SoC = 0,45 (95% CI: 0,27; 0,76), p = 0,003
- RR BEN Q8W + SoC = 0,30 (95% CI: 0,17; 0,53), p < 0,001

Czas do pierwszego zaostrzenia :

- HR BEN Q4W + SoC = 0,39 (95% CI: 0,22; 0,66), p < 0,001
- HR BEN Q8W + SoC = 0,32 (95% CI: 0,17; 0,57), p < 0,001

Wskaźnik rocznych zaostrzeń, prowadzących do wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji:

- szacowany współczynnik marginalny (*marginal rate estimate*)*:* 0,14 (95% CI: 0,05; 0,38) vs 0,02 (95% CI: 0,00; 0,18) vs 0,32 (95% CI: 0,16; 0,65)
- MAD =-0,18 (95% CI:-0,45; 0,09) vs-0,30 (95% CI:-0,53;-0,07)
- RR BEN Q4W + SoC = 0,44 (95% CI: 0,13; 1,49), p = 0,187
- RR BEN Q8W + SoC = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,63), p = 0,018

Czas do pierwszego zaostrzenia, prowadzącego do wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji:

- HR BEN Q4W + SoC = 0,53 (95% CI: 0,14; 1,64), p = 0,291

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

ZONDA (publikacje: *Nair 2017,* NCT02075255
▪ HR BEN Q8W + SoC = 0,12 (95% CI: 0,01; 0,63), p = 0,042 Zmiana od wartości wyjściowej w zależności u pacjentów z eozynofilią we krwi obwodowej≥ 150- < 300 komórek/µl: ▪ liczba pacjentów: 10 (13,9%*) vs 12 (16,4%*) vs 11 (14,7%*) ▪ mediana dziennej dawki końcowej (zakres) [mg]: 7,50 (0,0-35,0) vs 6,25 (0,0-30,0) vs 5,0 (0,0 – 15,0) ▪ mediana dziennej dawki końcowej w porównaniu do wartości wyjściowej (zakres) [%]: 37,5 (-16,7-100) vs 57,5 (-50,0-100) vs 50,0 (0,0-100) Zmiana od wartości wyjściowej w zależności u pacjentów z eozynofilią we krwi obwodowej≥ 300 komórek/µl: ▪ liczba pacjentów: 62 (86,1%*) vs 61 (83,6%*) vs 64 (85,3%*) ▪ mediana dziennej dawki końcowej (zakres) [mg]: 5,0 (0,0-45,0) vs 5,0 (0,0-25,0) vs 10,0 (0,0 – 40,0) ▪ mediana dziennej dawki końcowej w porównaniu do wartości wyjściowej (zakres) [%]: 75,0 (-100-100) vs 75,0 (-50,0-100) vs 0,0 (-1500-100)
Analiza bezpieczeństwa: BEN Q4W + SoC vs BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (72 vs 73 vs 75) ▪ jakiekolwiek AE: 49 (68%) vs 55 (75%) vs 62 (83%) ▪ jakiekolwiek AE prowadzące do przerwania leczenia: 0 (0%) vs 3 (4%) vs 2 (3%) ▪ jakiekolwiek SAE: 7 (10%) vs 7 (10%) vs 14 (19%) ▪ SAEs niepowiązane z zaostrzeniem objawów astmy: 6 (8%(vs 6 (8%) vs 11 (15%) ▪ zgony w wyniku AEs: 0 (0%) vs 2 (3%) vs 0 (0%) ▪ reakcje w miejscu podania: 2 (3%) vs 0 (0%) vs 2 (3%) ▪ najczęstsze AEs raportowane u >3% pacjentów z obu grup: • zapalenie nosa i gardła: 11 (15%) vs 11 (15%) vs 15 (20%) • pogorszenie astmy: 8 (11%) vs 2 (3%) vs 18 (24%) • zapalenie oskrzeli: 4 (6%) vs 7 (10%) vs 12 (16%) • zapalenie zatok: 5 (7%) vs 4 (5%) vs 8 (11%) • ból głowy: 5 (7%) vs 4 (5%) vs 8 (11%) ▪ AEs związane z nadwrażliwością: 1 (1%) vs 2 (3%) vs 1(1%)
Uwagi
▪ W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy otrzymujący wyjściowo OCS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ 4 pacjentów zdecydowało przerwać leczenie i udział w badaniu.

17.14.1.5Badanie BORA

Tabela 339. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *BORA.*

BORA (publikacje: *Busse 2018,* NCT02075255			
Metodyka			
Rodzaj badania	randomizowane, wieloośrodkowe badanie wydłużone III fazy, z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w grupach równoległych (*parallel-group*) – faza wydłużona do badań *SIROCCO* i *CALIMA*[$]		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5(R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

BORA (publikacje: *Busse 2018,* NCT02075255			
Liczba ośrodków	447 ośrodków w 24 krajach(Argentyna, Australia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chile, Czechy, Francja, Niemcy, Japonia, Peru, Filipiny, Polska, Rumunia, Afryka Południowa, Korea Południowa, Hiszpania, Szwecja, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania, USA, Wietnam)	**Sponsor**	AstraZeneca, Kyowa Hakko Kirin
Okres obserwacji	dane zbierano przez cały okres badania (u dorosłych do 56 tygodnia) oraz przez okres obserwacji do 68 tygodnia		
Oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby do osiągnięcia odpowiedniej mocy statystycznej; jednakże zgodnie z ustalonymi wcześniej wytycznymi oszacowano, że wymagane jest co najmniej 1200 pacjentów, aby przeprowadzić ocenę punktów końcowych, dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji benralizumabu		
Analiza statystyczna	autorzy nie testowali żadnej hipotezy zerowej		
Punkty końcowe	**Główny punkt końcowy:** ▪ ocena skuteczności i tolerancji dwóch schematów dawkowania benralizumabu przez okres 56 tygodni leczenia **Dodatkowe kluczowe punkty końcowe:** ▪ wpływ dwóch schematów dawkowania benralizumabu na częstość występowania zaostrzeń objawów astmy ▪ ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela ▪ ocena ogólnej jakości życia przy użyciu standaryzowanego kwestionariusza AQLQ dla pacjentów powyżej 12 roku życia (*Standarised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older*) ▪ ocena objawów astmy według kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-6, ang. *Asthma Control Questionnaire*) ▪ ocena dawkowania przyjmowanego jednocześnie leczenia kontrolującego objawy astmy (włącznie z kortykosteroidami wziewnymi (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) ▪ liczba eozynofili we krwi obwodowej ▪ liczba przeciwciał przeciw ocenianej interwencji ▪ bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			
Benralizumab (BEN) w dawce 30 mg, podawany podskórnie (u dorosłych przez 52 tygodnie), z podziałem na podgrupy pacjentów przyjmujących lek co 4 tygodnie (Q4W) lub co 8 tygodni (Q8W); przy każdej wizycie lek podawano w innym obszarze ciała **Placebo (PBO)** dopasowane odpowiednio do interwencji podawane przez 4 tygodnie w fazie *interim*; później chorzy byli randomizowani do podgrup otrzymujących BEN co 4 lub co 8 tygodni **Dodatkowe leczenie**: kontynuacja terapii kortykosteroidami			
Populacja			
Kryteria włączenia	▪ wiek 12 – 75 lat ▪ zdiagnozowana astma wymagająca leczenia z użyciem średnich dawek lub wysokich dawek kortykosteroidów wziewnych (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z agonistami receptora β-2 adrenergicznego (LABA, *long-acting beta-agonists*) przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu oraz w związanych z nim procedurach ▪ pacjenci, którzy brali wcześniej udział w badaniach *SIROCCO, CALIMA* lub *ZONDA*		

Fasnera® (benralizumab) | w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

BORA (publikacje: *Busse 2018,* NCT02075255					
	▪ kobiety mogące zajść w ciążę, stosujące środki zapobiegania ciąży od momentu przystąpienia do badania do 16 tygodni po przyjęciu przez pacjentkę końcowej dawki leku; dodatkowo, wymagane przeprowadzenie testu ciążowego z wynikiem ujemnym przed włączeniem do badania ▪ w przypadku mężczyzn aktywnych seksualnie wymagane stosowanie metod podwójnego zapobiegania ciąży od momentu przystąpienia do badania do 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku				
Kryteria wykluczenia	▪ jakiekolwiek schorzenie, włącznie z chorobami układu sercowo-naczyniowego, żołądka i jelit, wątroby, nerek, chorobami neurologicznymi, mięśniowo-szkieletowymi, infekcjami, chorobami endokrynnymi, metabolicznymi, hematologicznymi, psychicznymi lub poważnym upośledzeniem fizycznym, które w opinii badacza nie zostały ustabilizowane, przez co mogłyby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w trakcie badania, wpłynąć na wyniki próby klinicznej lub utrudnić choremu uczestnictwo w badaniu ▪ zakażenie pasożytnicze, nieleczone, niewyleczone lub nieodpowiadające na standardowe leczenie ▪ jakakolwiek istotna klinicznie zmiana w wynikach badań, oznak życiowych, EKG, badań hematologicznych, klinicznych czy badań moczu, raportowanych w trakcie udziału pacjenta w poprzednim badaniu, która w ocenie badacza mogłaby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w trakcie badania, wpłynąć na wyniki próby klinicznej lub utrudnić choremu uczestnictwo w badaniu ▪ obecne przerzuty raka lub przerzuty, które rozwinęły się w trakcie poprzedniego badania (pacjenci z rakiem podstawnokomórkowym, zlokalizowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem szyjki macicy, którzy znajdowali się w remisji oraz zakończyli terapię, mogli wziąć udział w badaniu) ▪ otrzymywanie szczepionek atenuowanych w okresie 30 dni przed włączeniem do badania, przez okres trwania badania oraz przez 16 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku po ostatniej dawce badanej interwencji ▪ otrzymywanie (*receipt*) immunoglobulin lub produktów z krwi (*blood products*) w okresie 30 dni przed włączeniem do badania ▪ uczestnictwo dwa razy w tym samym badaniu *BORA* ▪ zakwalifikowanie do innej próby klinicznej ▪ członkowie AstraZeneca zaangażowani w planowanie lub prowadzenie badania ▪ pracownicy ośrodka prowadzącego badanie lub inne osoby zaangażowane lub spokrewnione z nimi ▪ pacjenci z dużymi uchybieniami w protokole w którymkolwiek z poprzednich badań, w ocenie sponsora				
Charakterystyka populacji^	Średnia wieku (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Średnia BMI (SD) [kg/m^2]	Liczba eozynofili we krwi obwodowej w poprzednim badaniu (komórek/µl), n (%)
BEN Q4W + SoC/ BEN Q4W + SoC	51,7 (13,3)	179 (35%)	398 (77%)	29,0 (7,0)	▪ < 300: 171 (33%) ▪ ≥ 300: 347 (67%)
PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	49,9 (14,7)	101 (38%)	201 (76%)	29,1 (6,7)	▪ < 300: 93 (35%) ▪ ≥ 300: 172 (65%)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

BORA (publikacje: *Busse 2018,* NCT02075255								
Ogółem BEN Q4W + SoC	51,1 (13,8)		280 (36%)	599 (77%)	29,1 (6,9)	▪ < 300: 264 (34%) ▪ ≥ 300: 519 (66%)		
BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	49,3 (14,8)		205 (40%)	388 (76%)	28,4 (6,2)	▪ < 300: 173 (34%) ▪ ≥ 300: 339 (66%)		
PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	48,2 (16,8)		118 (42%)	224 (80%)	28,9 (7,1)	▪ < 300: 93 (33%) ▪ ≥ 300: 188 (67%)		
Ogółem BEN Q8W + SoC	48,9 (15,5)		323 (41%)	612 (77%)	28,6 (6,5)	▪ < 300: 266 (34%) ▪ ≥ 300: 527 (66%)		
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami							
Przepływ chorych	Włączeni do badania, n (%)	Chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, n (%)	Włączenie do badania *MELTEMI*, n (%*)	Przerwanie leczenia, n (%*)	Utraceni z obserwacji, n (%*)	Ukończenie leczenia, n (%*)	Ukończenie badania, n (%*)	Włączeni do pełnej analizy, n (%*)
BEN Q4W + SoC/ BEN Q4W + SoC	633 (100%)	633 (100%)	115 (18,2%)	64 (10,1%)	3 0,5%)	454 (71,7%)	449 (70,9%)	518 (81,8%)
PBO + SoC/BEN Q4W + SoC	320 (100%)	320 (100%)	55 (17,2%)	31 (9,7%)	1 (0,3%)	234 (73,1%)	230 (71,9%)	265 (82,8%)
BEN Q8W + SoC/BEN Q8W + SoC	639 (100%)	638 (100%)	126 (19,7%)	37 (5,8%)	3 (0,5%)	475 (74,5%)	468 (73,4%)	512 (80,3%)
PBO + SoC/BEN Q8W + SoC	334 (100%)	333 (100%)	52 (15,6%)	34 (10,2%)	6 (1,8%)	247 (74,2%)	244 (73,3%)	281 (84,4%)
Ogółem	1926 (100%)	1924 (100%)	348 (18,1%)	166 (8,6%)	13 (0,7%)	1410 (73,3%)	1391 (72,3%)	1576 (81,9%)
Wyniki								

BORA (publikacje: *Busse 2018,* NCT02075255

Analiza skuteczności: BEN Q4W + SoC vs BEN Q8W + SoC

Zaostrzenia objawów astmy u pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (519 vs 527):

- ≥ 1 zaostrzenie: 145 (28%) vs 148 (28%)
- współczynnik surowy (*crude rate*): 0,50 (95% CI: 0,44; 0,56) vs 0,49 (95% CI: 0,44; 0,56)
- średnia zaostrzeń/ pacjenta (SD): 0,5 (1,1) vs 0,5 (1,1)

▪ wskaźnik rocznych zaostrzeń, prowadzących do wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji:

- ≥ 1 zaostrzenie: 12 (2%) vs 20 (4%)
- współczynnik surowy (*crude rate*): 0,03 (95% CI: 0,02; 0,05) vs 0,05 (95% CI: 0,03; 0,07)
- średnia zaostrzeń/ pacjenta (SD): 0,0 (0,2) vs 0,1 (0,3)

▪ wskaźnik rocznych zaostrzeń, prowadzących hospitalizacji:

- ≥ 1 zaostrzenie: 18 (3%) vs 19 (4%)
- współczynnik surowy (*crude rate*): 0,04 (95% CI: 0,03; 0,07) vs 0,04 (95% CI: 0,03; 0,06)
- średnia zaostrzeń/ pacjenta (SD): 0,0 (0,3) vs 0,0 (0,2)

Zaostrzenia objawów astmy u pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (264 vs 266):

- ≥ 1 zaostrzenie: 101 (38%) vs 90 (34%)
- współczynnik surowy (*crude rate*): 0,76 (95% CI: 0,66; 0,87) vs 0,64 (95% CI: 0,55; 0,74)
- średnia zaostrzeń/ pacjenta (SD): 0,8 (1,6) vs 0,7 (1,3)

▪ wskaźnik rocznych zaostrzeń, prowadzących do wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji:

- ≥ 1 zaostrzenie: 8 (3%) vs 9 (3%)
- współczynnik surowy (*crude rate*): 0,03 (95% CI: 0,02; 0,07) vs 0,04 (95% CI: 0,02; 0,07)
- średnia zaostrzeń/ pacjenta (SD): 0,0 (0,2) vs 0,0 (0,2)

▪ wskaźnik rocznych zaostrzeń, prowadzących hospitalizacji:

- ≥ 1 zaostrzenie: 16 (6%) vs 11 (4%)
- współczynnik surowy (*crude rate*): 0,06 (95% CI: 0,04; 0,10) vs 0,05 (95% CI: 0,03; 0,09)
- średnia zaostrzeń/ pacjenta (SD): 0,1 (0,3) vs 0,1 (0,3)

FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl [l]:

▪ ocena wyjściowa (519 vs 527): 2,005 (SD: 0,725) vs 2,038 (SD: 0,755)

▪ w 48. tygodniu (458 vs 479): 2,041 (SD: 0,738) vs 2,113 (0,780)

- średnia zmiana od wartości wyjściowej: 0,035 (SD: 0,374; 95% CI: 0,001; 0,069) vs 0,079 (SD: 0,367; 95% CI: 0,046; 0,112)

▪ w 56. tygodniu^^ (439 vs 442): 1,991 (SD: 0,710) vs 2,038 (0,777)

- średnia zmiana od wartości wyjściowej: 0,038 (SD: 0,346; 95% CI: 0,006; 0,071 vs 0,040 (SD: 0,356; 95% CI: 0,007; 0,073)

FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl [l]:

▪ ocena wyjściowa (264 vs 266): 1,790 (SD: 0,726) vs 1,957 (SD: 0,813)

▪ w 48. tygodniu (233 vs 242): 1,824 (SD: 0,725) vs 2,010(0,837)

- średnia zmiana od wartości wyjściowej: 0,016 (SD: 0,405; 95% CI:-0,036; 0,068) vs 0,025 (SD: 0,342; 95% CI:-0,018; 0,068)

▪ w 56. tygodniu^^ (226 vs 218): 1,751 (SD: 0,698) vs 1,826 (0,739)

- średnia zmiana od wartości wyjściowej:-0,017 (SD: 0,345; 95% CI:-0,062; 0,028) vs-0,001 (SD: 0,312; 95% CI:-0,042; 0,040)

Ocena objawów przy użyciu kwestionariusza ACQ-6 u pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl:

▪ ocena wyjściowa (518 vs 524): 1,39 (SD: 1,16) vs 1,38 (SD: 1,11)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

BORA (publikacje: *Busse 2018,* NCT02075255

- w 48. tygodniu (478 vs 489): 1,30 (SD: 1,06) vs 1,27 (1,05)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej:-0,09 (SD: 0,92; 95% CI:-0,017; 0,00) vs-0,08 (SD: 0,92; 95% CI:-0,016; 0,00)
- w 56. tygodniu^^ (445 vs 450): 1,32 (SD: 1,07) vs 1,23 (1,03)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej:-0,09 (SD: 0,91; 95% CI:-0,18;-0,01 vs-0,12 (SD: 0,91; 95% CI:-0,21;-0,04)

Ocena objawów przy użyciu kwestionariusza ACQ-6 u pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl:

- ocena wyjściowa (263 vs 265): 1,83 (SD: 1,13) vs 1,68 (SD: 1,17)
- w 48. tygodniu (240 vs 249): 1,69 (SD: 1,16) vs 1,57 (1,09)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej:-0,14 (SD: 0,90; 95% CI:-0,025;-0,03) vs-0,14 (SD: 0,86; 95% CI:-0,25;-0,04)
- w 56. tygodniu^^ (228 vs 217): 1,67 (SD: 1,08 vs 1,68 (1,11)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej:-0,12 (SD: 0,80; 95% CI:-0,29; 0,06 vs-0,10 (SD: 0,90; 95% CI:-0,22; 0,02)

Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza AQLQ(S)+12 u pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl:

- ocena wyjściowa (518 vs 525): 5,36 (SD: 1,23) vs 5,40 (SD: 1,17)
- w 48. tygodniu (474 vs 487): 5,42 (SD: 1,22) vs 5,52 (1,15)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej: 0,06 (SD: 0,92; 95% CI:-0,02; 0,15) vs 0,10 (SD: 0,95; 95% CI: 0,02; 0,19)
- w 56. tygodniu^^ (443 vs 448): 5,42 (SD: 1,18) vs 5,54 (1,14)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej: 0,08 (SD: 0,87; 95% CI: 0,00; 0,16) vs 0,15 (SD: 0,94; 95% CI: 0,06; 0,23)

Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza AQLQ(S)+12 u pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl:

- ocena wyjściowa (263 vs 265): 4,91 (SD: 1,18) vs 5,09 (SD: 1,21)
- w 48. tygodniu (238 vs 249): 5,04 (SD: 1,20) vs 5,18 (1,20)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej: 0,12 (SD: 0,90; 95% CI: 0,00; 0,23) vs 0,12 (SD: 0,89; 95% CI: 0,01; 0,23)
- w 56. tygodniu^^ (227 vs 216): 5,01 (SD: 1,15) vs 5,12 (1,16)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej: 0,09 (SD: 0,85; 95% CI:-0,03; 0,20) vs 0,11 (SD: 0,95; 95% CI:-0,02; 0,24)

Mediana liczby eozynofili we krwi obwodowej w trakcie leczenia u pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl:

- ocena wyjściowa (516 vs 522): 10 (0; 275) vs 10 (0; 340)
- w 12. tygodniu (497 vs 501): 0 (0; 10) vs 0 (0; 10)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej (Q1; Q3): 0 (-260; 0) vs-10 (-310; 0)
- w 56. tygodniu (462 vs 464): 0 (0; 10) vs 0 (0; 10)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej (Q1; Q3):-10 (-250; 0) vs-10 (-270; 0)
- w 68. tygodniu (405 vs 409): 10 (0; 130) vs 180 (10; 480)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej (Q1; Q3): 0 (-130; 40) vs 20 (-40; 300)

Mediana liczby eozynofili we krwi obwodowej w trakcie leczenia u pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl:

- ocena wyjściowa (264 vs 262): 10 (0; 105) vs 10 (0; 130)
- w 12. tygodniu (250 vs 258): 0 (0; 10) vs 0 (0; 10)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej (Q1; Q3): 0 (-100; 0) vs 0 (-120; 0)
- w 56. tygodniu (229 vs 239): 0 (0; 10) vs 0 (0; 10)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej (Q1; Q3): 0 (-80; 0) vs 0 (-110; 0)
- w 68. tygodniu (213 vs 202): 0 (0; 10) vs 80 (10; 190)
  - średnia zmiana od wartości wyjściowej (Q1; Q3): 0 (-70; 10) vs 10 (-40; 150)

Analiza bezpieczeństwa: BEN Q4W + SoC vs BEN Q8W + SoC

(783 vs 793)

- jakiekolwiek AE: 545 (70%) vs 544 (69%)
- jakiekolwiek AE prowadzące do przerwania leczenia: 18 (2%) vs 13 (2%)
- zgony w wyniku AEs: 4 (1%) vs 3 (<1%)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

BORA (publikacje: *Busse 2018,* NCT02075255
▪ reakcje w miejscu podania: 14 (2%) vs 13 (2%) ▪ najczęstsze AEs raportowane u >5% pacjentów z obu grup: • wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych: 114 (15%) vs 121 (15%) • pogorszenie astmy: 76 (10%) vs 60 (8%) • infekcja górnych dróg oddechowych: 51 (7%) vs 51 (6%) • zapalenie oskrzeli: 44 (6%) vs 48 (6%) • ból głowy: 38 (5%) vs 40 (5%) ▪ AEs związane z nadwrażliwością: 19 (2%) vs 13 (2%) ▪ jakiekolwiek SAE: 87 (11%) vs 83 (10%) ▪ SAEs związane z infekcjami: 11 (1%) vs 17 (2%) ▪ najczęstsze SAEs raportowane u >1% pacjentów z obu grup: • pogorszająca się astma: 29 (4%) vs 25 (3%) • zapalenie płuc: 1 (<1%) vs 3 (<1%) • zapalenie płuc wywołane infekcją bakteryjną: 1 (<1%) vs 4 (<1%) • grypa: 1 (<1%) vs 2 (<1%) • udar niedokrwienny mózgu: 0 (0%) vs 2 (<1%)
Uwagi
▪ do badania włączano dorosłych oraz osoby w przedziale wiekowym 12-17 lat autorzy przedstawili wyniki w populacji mieszanej, jednak odsetek randomizowanych pacjentów poniżej 18 r.ż. był niewielki (2-3%); dane dotyczące charakterystyki wyjściowej dzieci nie zostały przedstawione ▪ dodatkowo, pacjenci którzy w poprzednich badaniach brali udział jako nieletni i po 18 r.ż. również byli włączani do tej podgrupy, w badaniu *BORA* również byli włączani do podgrupy dzieci ▪ autorzy nie przeprowadzili oceny z użyciem grupy przyjmującej placebo jako komparatora ▪ dorośli pacjenci włączeni do próby *BORA*, jeśli spełnione zostało założenie badania, dotyczące minimalnej liczebności 1200 pacjentów, po ukończeniu 16 – 40 tygodni badania *BORA*, mogli przedwcześnie zakończyć udział w próbie i wziąć udział w badaniu *MELTEMI*, bez przeprowadzenia pełnego okresu obserwacji, zaplanowanego w badaniu *BORA;* chorzy, którzy przeszli do badania *MELTEMI*, nie byli włączani do pełnej analizy efektywności benralizumabu

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
$ do próby włączano pacjentów z badań *SIROCCO, CALIMA* i *ZONDA*, jednak opublikowano wyniki analizy badań *SIROCCO* i *CALIMA;* wyniki z próby *ZONDA* nie były analizowane, ponieważ próba ta była krótsza i obejmowała mniejszą populację;
^^ wyniki z 56. tygodnia dotyczyły tylko pacjentów dorosłych.

17.14.1.6 Badanie Padilla-Galo 2020

Tabela 340. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Padilla-Galo 2020.*

Padilla-Galo 2020			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie opisowe typu pre-test/posttest	**Okres obserwacji**	6 mies.
Skala NICE	8/8	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVC
Liczba ośrodków	2 (Hiszpania)	**Sponsor**	bd.

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Padilla-Galo 2020							
Analiza statystyczna	Zastosowano statystyki opisowe. W celu oszacowania zmian po 3 i 6 miesiącach w porównaniu z wartością wyjściową dla prób sparowanych wykorzystano test t, a dla zmiennych jakościowych test McNemara. Przyjęto poziom istotności statystycznej p < 0,05.						
Interwencja i komparatory	**Benralizumab** – w próbie nie podano szczegółowych informacji o stosowanej dawce						
Populacja							
Kryteria włączenia	▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Ciężka, oporna na leczenie astma – diagnoza na podstawie obiektywnych badań (odwracalność FEV1 ≥ 12%, dodatnie wyniki dla metacholiny oraz zmienność FEV1 ≥ 20%) ▪ 5 stopień według wytycznych GINA ▪ ≥ 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku wymagające zastosowania OCS, pomimo otrzymywania leczenia dopasowanego do stopnia nasilenia choroby lub przewlekłego stosowania kortykosteroidów ▪ Leczenie benralizumabem przez ≥ 6 miesięcy (na oddziale astmatycznym *Hospital Costa del Sol* lub *Hospital Virgen de la Victoria*) w okresie od stycznia 2019 r. do listopada 2019 r. ▪ Liczba eozynofili w krwi obwodowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy ≥300 komórek/µl lub ≥150 komórek/µl u pacjentów, którzy stosują przewlekle kortykosteroidy (zdefiniowani jako chorzy, którzy codziennie stosują OCS przez ≥ 6 miesięcy) ▪ Na podstawie oceny badacza włączano także pacjentów, którzy wcześniej byli leczenia lekiem biologicznym, ale nie mieli odpowiedzi na taką terapię (zastosowano następujące kryteria braku odpowiedzi: kontynuacja leczenia podtrzymującego OCS pomimo otrzymywania terapii biologicznej w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub < 50% redukcja zaostrzeń po ≥ 12 miesiącach leczenia biologicznego						
Kryteria wykluczenia	▪ Nie zdefiniowano						
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba kobiet (%)	Średnie BMI (SD) [kg/m^2]	Liczba chorych stosujących przewlekle kortykosteroidy (*corticosteroid-dependent*) (%)	Atopia (%)	Średnia liczba eozynofili we krwi (SD) [komórki/µl]	Wcześniejsze stosowanie leczenia biologicznego (%)
N = 42	53,6 (11)	33 (78,6%)	28,6 (6)	*17 (40,5%)*	*14 (33%)*	*757,2 (278)*	*22 (52,4%)*
Przepływ chorych	Zarówno ocenę skuteczności, jak i bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania w sposób konsekutywny.						
Wyniki							
Analiza skuteczności	Punkt końcowy	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Ocena istotności			
	ACT (SD) [pkt.]	13,9 (4,1)	21 (2,7)	p < 0,001			
	Liczba pacjentów z kontrolą astmy (%)	2 (4,8%)	34 (81%)	p < 0,001			
	Mediana liczby wizyt na SOR na kwartał (IQR)	1 (0,7)	0 (0)	p < 0,001			
	Liczba chorych stosujących przewlekle kortykosteroidy	16 (40%)	8 (19%)	p = 0,008			

Padilla-Galo 2020				
	Średnia dawka wziewnego budezonidu (lub jego równoważnika) (SD) [µg/dzień]	956 (475)	714 (356)	p = 0,001
	Średnia dawka doustnego prednizonu (SD) [mg/dzień]	19,6 (9)	5 (7,9)	p = 0,007
	Mediana liczny cykli OCS na kwartał (IQR)	1,5 (1,25)	0 (0)	p < 0,001
	Średnia FEV1 (SD) [ml]	1429,4 (475)	1721 (610)	p < 0,001
	Średnia FEV1 (SD) [%]	64,3^ (9,3)	76 (12)	p < 0,001
	Średnie FeNO (SD) [ppb]	61,5 (23,9)	27,8 (14,9)	p < 0,001
	Średnia liczba eozynofili (SD) [komórki/µl]	757,2 (278)	15,2 (13,6)	p < 0,001
Analiza bezpieczeństwa	▪ AEs ogółem: 9 (21,4%) ▪ Najczęstsze: ból stawów, ból głowy i zaburzenia regulacji temperatury ▪ Obserwowane AEs były łagodne i nie doprowadziły do zakończenia leczenia benralizumabem			
Uwagi				
▪ z uwagi na to, że analizowana próba była badaniem rzeczywistej praktyki klinicznej przyjęto, że schemat dawkowania benralizumabu był zgodny z charakterystyką tego produktu leczniczego				

17.14.1.7 Badania analizy zintegrowanej prób SIROCCO, CALIMA, ZONDA oraz BORA

Tabela 341. Charakterystyka (*critical appraisal*) analizy zintegrowanej prób *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* i *BORA* (badania *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019*).

Analiza zintegrowana prób *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* i *BORA* (publikacje: *Bourdin 2019*, *FitzGerald 2019*)				
Metodyka				
Rodzaj badania	zintegrowana analiza badań (*integrated analysis*), dane z prób klinicznych *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* i *BORA*			
Zaślepienie	nie dotyczy			
Skala NICE	Badanie *Bourdin 2019*: 5/8	Badanie *FitzGerald 2019*: 6/8	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVA
Liczba ośrodków	nie dotyczy		**Sponsor**	bd. (sponsorami analizowanych badań byli: AstraZeneca i Kyowa Hakko Kirin); badanie *FitzGerald 2019* było dodatkowo wspierane przez Astra Zeneca
Okres obserwacji	Badanie *Bourdin 2019*: okres leczenia i obserwacji badań *ZONDA* i *BORA*, łącznie 2 lata		Badanie *FitzGerald 2019*: okres leczenia i obserwacji badań SIROCCO/*CALIMA* i *BORA*, łącznie 2 lata	

Analiza zintegrowana prób *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* i *BORA* (publikacje: *Bourdin 2019*, *FitzGerald 2019*)	
Oszacowanie wielkości próby	nie dotyczy
Analiza statystyczna	wykorzystano statystyki opisowe na podstawie analiz opisywanych prób; wszystkie analizy wykonano przy użyciu systemu SAS, w wersji 9.4 lub późniejszych
Punkty końcowe	Badanie *Bourdin 2019* **Główne punkty oceny skuteczności (*efficacy assesments):*** ▪ utrzymanie zmniejszonego zużycia doustnych glikokortykoidów (OCS, ang. *oral corticosteroids*) przez kolejny rok leczenia w stosunku do wartości wyjściowej, osiągniętej pod koniec próby *ZONDA* ▪ roczne zużycie OCS ▪ mediana skumulowanej ekspozycji pacjenta (*median cumulative exposure*) na OCS (ocena w podgrupach pacjentów z dzienną dawką ≤ 12,5 mg i > 12,5 mg) **Dodatkowa ocena skuteczności: (*additional efficacy assesments*):** ▪ redukcja rocznych zaostrzeń objawów astmy (AER, *annual asthma exacerbation rate*) ▪ AER związane z koniecznością hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym ▪ ocena funkcji płuc: o zmiana od wartości wyjściowej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1, *forced expiratory volume in 1 s*) po podaniu leku rozszerzającego oskrzela o zmiana w wyniku oceny objawów astmy według kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-6, ang. *six-item Asthma Control Questionnaire*) ▪ ocena ekspozycji na lek ▪ bezpieczeństwo Badanie *FitzGerald 2019*: **Punkty oceny długoterminowej skuteczności:** ▪ redukcja rocznych zaostrzeń objawów astmy (AER, *annual asthma exacerbation rate*) ▪ AER związane z koniecznością hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym ▪ ocena funkcji płuc: o zmiana od wartości wyjściowej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1, *forced expiratory volume in 1 s*) po podaniu leku rozszerzającego oskrzela o zmiana w wyniku oceny objawów astmy według kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-6, ang. *six-item Asthma Control Questionnaire* ▪ ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia (*general health-related quality of life*) przy użyciu kwestionariusza AQLQ(S)+12 dla pacjentów powyżej 12 roku życia (*Standarised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older*) ▪ ocena liczby eozynofili we krwi obwodowej ▪ ocena ekspozycji na lek ▪ bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
Benralizumab (BEN) – dawkowanie jak w analizowanych próbach: dawka 30 mg podskórnie, z podziałem na podgrupy pacjentów przyjmujących lek co 4 tygodnie (Q4W) lub co 8 tygodni (Q8W), (pierwsze 3 dawki również były podawane co 4 tygodnie); **Dodatkowe leczenie** –wysokie dawki doustnych kortykosteroidów (OCS) w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptora β-2 adrenergicznego (OCS/LABA)	
Populacja	
Kryteria włączenia	Badanie *Bourdin 2019* ▪ pacjenci, którzy wzięli udział w badaniu *ZONDA,* po jego ukończeniu przystąpili do próby klinicznej *BORA* i przyjęli ≥ 1 dawkę benralizumabu ▪ dodatkowo: kryteria włączenia do analizowanych badań (*ZONDA* i *BORA*) Badanie *FitzGerald 2019*: ▪ pacjenci, którzy wzięli udział w badaniu *SIROCCO* lub *CALIMA,* a po jego ukończeniu zostali włączeni do próby klinicznej *BORA* ▪ dodatkowo: kryteria włączenia do analizowanych badań (*SIROCCO, CALIMA* i *BORA*)

Analiza zintegrowana prób *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* i *BORA* (publikacje: *Bourdin 2019*, *FitzGerald 2019*)							
Kryteria wykluczenia	Badanie *Bourdin 2019*: ▪ kryteria wykluczenia zastosowane w analizowanych badaniach (*ZONDA* i *BORA*)			Badanie *FitzGerald 2019:* ▪ kryteria wykluczenia zastosowane w analizowanych badaniach (*SIROCCO, CALIMA* i *BORA*)		
Charakterystyka populacji, badanie *Bourdin 2019*	populacja pacjentów z próby *ZONDA*						
Charakterystyka populacji, badanie *FitzGerald 2019*	Grupa wiekowa od ≥ 18 do 75 lat, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Średnia BMI (SD) [kg/m^2]	Mediana liczby eozynofili (zakres) [komórek/µl]	
BEN Q4W + SoC, N = 323	312 (97%)	49,4 (13,1)	118 (37%)	245 (76%)	28,9 (7,4)	470 (0-2800)	
BEN Q8W + SoC, N = 318	301 (95%)	48,0 (14,5)	129 (41%)	237 (75%)	27,8 (6,0)	460 (10-3110)	
Wyjściowe różnice między grupami	W przypadku badania *FitzGerald 2019* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami						
Przepływ chorych w próbie *Bourdin 2019*^	Badanie *ZONDA*, n (%*)	Przerwanie leczenia w badaniu *ZONDA*, n (%)	Włączenie do badania *BORA*, n (%*)	Przerwanie leczenia w badaniu *BORA, n (%)*	Zakończenie terapii, n (%*)	Włączenie do próby *MELTEMI*, n (%)	Zakończenie badania, n (%*)
BEN Q4W + SoC	72 (100%)	4 (5,6%)	67 (93,1%)	4 (5,6%)	63 (87,5%)	36 (50,0%)	27 (37,5%)
BEN Q8W + SoC	73 (100%)	6 (8,2%)	64 (87,7%)	3 (4,1%)	61 (83,6%)	33 (45,2%)	28 (38,4%)
Ogółem	145 (100%)	10 (6,9%)	131 (90,3%)	7 (4,8%)	124 (85,5%)	69 (47,6%)	55 (37,9%)
Przepływ chorych w próbie *FitzGerald 2019*^	Badanie *SIROCCO/CALIMA*, n (%*)	Włączenie do badania *BORA*, n (%*)	Włączenie do próby *MELTEMI*, n (%)	Analiza FAS, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Utraceni z badania, n (%)	Zakończenie terapii, n (%)	Zakończenie badania, n (%)[2]
BEN Q4W + SoC	820 (100%)	633 (77,2%)	115 (14,0%)	518 (63,2%)	64 (7,8%)	3 (0,4%)	444 (54,1%)	483 (58,9%)
BEN Q8W + SoC	835 (100%)	639 (76,5%)	126 (15,1%)	512[1] (61,3%)	37 (4,4%)	1 (0,1%)	446 (53,4%)	458 (54,9%)
Ogółem	1655 (100%)	1272 (76,9%)	241 (14,6%)	1030 (62,2%)	101 (6,1%)	4 (0,2%)	890 (53,8%)	941 (56,9%)
Wyniki							

Analiza zintegrowana prób *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* i *BORA* (publikacje: *Bourdin 2019*, *FitzGerald 2019*)

Analiza skuteczności: BEN Q4W + SoC vs BEN Q8W + SoC

Badanie *Bourdin 2019*

Utrzymanie mniejszego zużycia OCS w trakcie badania *BORA*:

- utrzymanie ≥ 90% zmniejszenia dawki, n (%):
  - w momencie zakończenia leczenia w badaniu *ZONDA* (67 vs 64): 24 (35,8%) vs 27 (42,2%)
  - w 12. tygodniu badania *BORA* (67 vs 64): 23 (34,3%) vs 27 (42,2%)
  - w 24. tygodniu badania *BORA* (55 vs 58): 22 (40,0%) vs 23 (39,7%)
  - w 56.^^ tygodniu badania *BORA* (26 vs 28): 11 (42,3%) vs 11 (39,3%)
- utrzymanie ≥ 75% zmniejszenia dawki, n (%):
  - w momencie zakończenia leczenia w badaniu *ZONDA* (67 vs 64): 38 (56,7%) vs 36 (56,3%)
  - w 12. tygodniu badania *BORA* (67 vs 64): 35 (52,2%) vs 36 (56,3%)
  - w 24. tygodniu badania *BORA* (55 vs 58): 33 (60,0%) vs 31 (53,4%)
  - w 56.^^ tygodniu badania *BORA* (26 vs 28): 18 (69,2%) vs 13 (46,4%)
- utrzymanie ≥ 50% zmniejszenia dawki, n (%):
  - w momencie zakończenia leczenia w badaniu *ZONDA* (67 vs 64): 49 (73,1%) vs 45 (70,3%)
  - w 12. tygodniu badania *BORA* (67 vs 64): 51 (76,1%) vs 48 (75,0%)
  - w 24. tygodniu badania *BORA* (55 vs 58): 42 (76,4%) vs 44 (75,9%)
  - w 56.^^ tygodniu badania *BORA* (26 vs 28): 20 (76,9%) vs 21 (75,0%)
- utrzymanie > 0% zmniejszenia dawki, n (%):
  - w momencie zakończenia leczenia w badaniu *ZONDA* (67 vs 64): 58 (86,6%) vs 54 (84,4%)
  - w 12. tygodniu badania *BORA* (67 vs 64): 57 (85,1%) vs 55 (85,9%)
  - w 24. tygodniu badania *BORA* (55 vs 58): 46 (83,6%) vs 50 (86,2%)
  - w 56.^^ tygodniu badania *BORA* (26 vs 28): 22 (84,6%) vs 24 (85,7%)
- brak redukcji dawki lub jakiekolwiek zwiększenie dawkowania, n (%):
  - w momencie zakończenia leczenia w badaniu *ZONDA* (67 vs 64): 9 (13,4%) vs 10 (15,6%)
  - w 12. tygodniu badania *BORA* (67 vs 64): 10 (14,9%) vs 9 (14,1%)
  - w 24. tygodniu badania *BORA* (55 vs 58): 9 (16,4%) vs 8 (13,8%)
  - w 56.^^ tygodniu badania *BORA* (26 vs 28): 4 (15,4%) vs 4 (14,3%)

Mediana dziennej zoptymalizowanej dawki OCS w grupie BEN Q8W + SoC:

- podczas randomizacji do badania *ZONDA*: 10 mg
- po zakończeniu leczenia w badaniu *ZONDA*: 5,0 mg
- w 56. tygodniu badania *BORA*: 5,0 mg

Średnia roczna skumulowana dawka OCS:

- ogółem: 3,11 g vs 2,52 g
- u pacjentów przyjmujących OCS w dawkach ≤ 12,5 mg/dzień (n pacjentów: 37 vs 38): 1,37 g vs 1,40 g
- u pacjentów przyjmujących OCS w dawkach > 12,5 mg/dzień (n pacjentów: 30 vs 26): 5,35 g vs 4,15 g

Mediana skumulowanej ekspozycji pacjenta na OCS(ocena po 80 tygodniach) w pełnej analizie:

- w badaniu *ZONDA* (wartość wyjściowa): 11,23 g
- w badaniu *BORA*: 5,114 g
- zmiana od wartości wyjściowej: 6,116 g

Pacjenci z raportowanym ≥ 1 zaostrzeniem (w OAS), wymagających zastosowania systemowych glikokortykosteroidów w grupie BEN Q8W + SoC, n/N (%): 24/64 (37,5%)

Pacjenci z raportowanym ≥ 1 zaostrzeniem, wymagającym hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym w grupie BEN Q8W + SoC: 3,1%

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Analiza zintegrowana prób *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* i *BORA* (publikacje: *Bourdin 2019*, *FitzGerald 2019*)

Wskaźnik zaostrzeń objawów astmy:

- po zakończeniu leczenia w badaniu *ZONDA*: 0,77 vs 0,40
- po zakończeniu leczenia w badaniu *BORA*: 0,56 vs 0,57

Pełna analiza (FAS, ang. *full analysis set*) w okresie 1,5 roku (31 vs 31):

- ekspozycja pacjentów na benralizumab:
  - ≥ 60 tygodni, n, (%): 29 (93,5%) vs 30 (96,8%)
  - ≥ 18 miesięcy, n (%): 26 (83,9%) vs 29 (93,5%)
- średnia (SD) [dni]: 542,90 (70,757) vs 558,16 (36,622)
- mediana (zakres) [dni]: 564,00 (308,0-642,0) vs 563,00 (365,0-576,0)
- całkowity czas ekspozycji [dni]: 16830 vs 17303
- całkowita liczba podań benralizumabu: 617 vs 632
- całkowita liczba otrzymanych przez pacjentów dawek benralizumabu: 617 vs 363
- czas trwania okresu leczenia (od pierwszej do ostatniej podanej dawki benralizumabu [dni]:
  - średnia (SD): 572,52 (69,639) vs 586,55 (35,266)
  - mediana (zakres): 593,00 (338,00-667,00) vs 592,00 (400,00-604,00)
- okres leczenia wszystkich pacjentów (lata): 48,59 vs 49,78

Badanie *FitzGerald 2019*

Zaostrzenia objawów astmy u pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (165 vs 166):

- ogółem:
  - pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem, n (%): 85 (52%) vs 90 (54%)
  - roczny współczynnik surowy (*crude annual rate*): 0,80 (95% CI: 0,71; 0,90) vs 0,68 (0,60; 0,77)
  - średnia zaostrzeń/ pacjenta (SD): 1,6 (3,1) vs 1,4 (2,0)
- zaostrzenia objawów astmy prowadzące do hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym:
  - pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem, n (%): 26 (16%) vs 19 (11%)
  - roczny współczynnik surowy (*crude annual rate*): 0,11 (95% CI: 0,08; 0,15) vs 0,08 (0,05; 0,12)
  - średnia zaostrzeń/ pacjenta (SD): 0,2 (0,6) vs 0,2 (0,5)
- zaostrzenia prowadzące do hospitalizacji:
  - pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem, n (%): 20 (12%) vs 12 (7%)
  - roczny współczynnik surowy (*crude annual rate*): 0,08 (95% CI: 0,05; 0,11) vs 0,05 (0,03; 0,08)
  - średnia zaostrzeń/ pacjenta (SD): 0,2 (0,4) vs 0,1 (0,5)

Zaostrzenia objawów astmy u pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (323 vs 318):

- ogółem:
  - pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem, n (%): 152 (47%) vs 157 (49%)
  - roczny współczynnik surowy (*crude annual rate*): 0,65 (95% CI: 0,59; 0,71) vs 0,56 (0,51; 0,62)
  - średnia zaostrzeń/ pacjenta (SD): 1,3 (2,3) vs 1,2 (1,8)
- zaostrzenia objawów astmy prowadzące do hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym:
  - pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem, n (%): 39 (12%) vs 37 (12%)
  - roczny współczynnik surowy (*crude annual rate*): 0,10 (95% CI: 0,08; 0,13) vs 0,08 (0,06; 0,11)
  - średnia zaostrzeń/ pacjenta (SD): 0,2 (0,7) vs 0,2 (0,5)
- zaostrzenia prowadzące do hospitalizacji:
  - pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem, n (%): 18 (6%) vs 19 (6%)
  - roczny współczynnik surowy (*crude annual rate*): 0,05 (95% CI: 0,03; 0,07) vs 0,04 (0,02; 0,06)
  - średnia zaostrzeń/ pacjenta (SD): 0,1 (0,5) vs 0,1 (0,3)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Analiza zintegrowana prób *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* i *BORA* (publikacje: *Bourdin 2019*, *FitzGerald 2019*)

AER u pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl:

- wyjściowo: 2,9 vs 2,7
- badania pierwotne (tydzień 0-56): 0,79 vs 0,65
- faza wydłużona (tydzień 56-112): 0,50 vs 0,48

FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (165 vs 166):

- w ocenie wyjściowej:
  - liczba pacjentów, n (%*):163 (98,8%) vs 166 (100%)
  - średnia zmiana (SD): 1,668 (0,556) vs 1,758 (0,612)
- zmiana od wartości wyjściowej po zakończeniu badania pierwotnego:
  - liczba pacjentów, n (%*):158 (95,8%) vs 165 (99,4%)
  - średnia zmiana (SD): 0,158 (0,433) vs 0,174 (0,421)
- zmiana od wartości wyjściowej po zakończeniu fazy wydłużonej (w 56. tygodniu):
  - liczba pacjentów, n (%*):139 (84,2%) vs 143 (86,1%)
  - średnia zmiana (SD): 0,128 (0,449) vs 0,134 (0,446)

FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (323 vs 318):

- w ocenie wyjściowej:
  - liczba pacjentów, n (%*):323 (100%) vs 318 (100%)
  - średnia zmiana (SD): 1,703 (0,555) vs 1,741 (0,621)
- zmiana od wartości wyjściowej po zakończeniu badania pierwotnego:
  - liczba pacjentów, n (%*): 313 (96,9%) vs 305 (95,9%)
  - średnia zmiana (SD): 0,328 (0,449) vs 0,343 (0,507)
- zmiana od wartości wyjściowej po zakończeniu fazy wydłużonej (w 56. tygodniu):
  - liczba pacjentów, n (%*):279 (86,4%) vs 273 (85,8%)
  - średnia zmiana (SD): 0,310 (0,481) vs 0,364 (0,544)

Ocena objawów przy użyciu kwestionariusza ACQ-6 u pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (165 vs 166):

- w ocenie wyjściowej:
  - liczba pacjentów, n (%*):165 (100%) vs 166 (100%)
  - średnia zmiana (SD): 2,75 (0,94) vs 2,76 (0,92)
- zmiana od wartości wyjściowej po zakończeniu badania pierwotnego:
  - liczba pacjentów, n (%*):165 (100%) vs 166 (100%)
  - średnia zmiana (SD):-1,04 (1,18) vs-1,09 (0,99)
- zmiana od wartości wyjściowej po zakończeniu fazy wydłużonej (w 56. tygodniu):
  - liczba pacjentów, n (%*):143 (86,7%) vs 144 (86,7%)
  - średnia zmiana (SD):-1,15 (1,08) vs-1,16 (1,03)

Ocena objawów przy użyciu kwestionariusza ACQ-6 u pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (323 vs 318):

- w ocenie wyjściowej:
  - liczba pacjentów, n (%*):323 (100%) vs 318 (100%)
  - średnia zmiana (SD): 2,73 (0,91) vs 2,74 (0,90)
- zmiana od wartości wyjściowej po zakończeniu badania pierwotnego:
  - liczba pacjentów, n (%*): 322 (99,7%) vs 315 (99,1%)
  - średnia zmiana (SD):-1,36 (1,16) vs-1,44 (1,13)
- zmiana od wartości wyjściowej po zakończeniu fazy wydłużonej (w 56. tygodniu):
  - liczba pacjentów, n (%*):280 (86,7%) vs 278 (87,4%)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Analiza zintegrowana prób *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* i *BORA* (publikacje: *Bourdin 2019*, *FitzGerald 2019*)
○ średnia zmiana (SD):-1,43 (1,13) vs-1,54 (1,09) Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza AQLQ(S)+12 u pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (165 vs 166): ▪ w ocenie wyjściowej: ○ liczba pacjentów, n (%*): 161 (97,6%) vs 163 (98,2%) ○ średnia zmiana (SD): 4,01 (0,93) vs 3,96 (1,01) ▪ zmiana od wartości wyjściowej po zakończeniu badania pierwotnego: ○ liczba pacjentów, n (%*):161 (97,6%) vs 163 (98,2%) ○ średnia zmiana (SD): 1,01 (1,16) vs 1,11 (1,09) ▪ zmiana od wartości wyjściowej po zakończeniu fazy wydłużonej (w 56. tygodniu): ○ liczba pacjentów, n (%*):139 (84,2%) vs 141 (84,9%) ○ średnia zmiana (SD): 1,12 (1,07) vs 1,28 (1,07) Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza AQLQ(S)+12 u pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 300 komórek/µl (323 vs 318): ▪ w ocenie wyjściowej: ○ liczba pacjentów, n (%*):314 (97,2%) vs 307 (96,5%) ○ średnia zmiana (SD): 3,96 (0,98) vs 3,90 (0,99) ▪ zmiana od wartości wyjściowej po zakończeniu badania pierwotnego: ○ liczba pacjentów, n (%*): 314 (97,2%) vs 306 (96,2%) ○ średnia zmiana (SD): 1,41 (1,16) vs 1,58 (1,23) ▪ zmiana od wartości wyjściowej po zakończeniu fazy wydłużonej (w 56. tygodniu): ○ liczba pacjentów, n (%*):271 (83,9%) vs 267 (84,0%) ○ średnia zmiana (SD): 1,48 (1,20) vs 1,69 (1,24)
Analiza bezpieczeństwa: BEN Q4W + SoC vs BEN Q8W + SoC Badanie *Bourdin 2019* AEs ogółem, 31 vs 31 (n [%], wskaźnik częstości zdarzeń/100 pacjentolat): ▪ Jakiekolwiek AE: 28 (90,3%), 57,62 vs 28 (90,3%), 56,24 ▪ Jakiekolwiek AE prowadzące do przerwania leczenia: 1 (3,2%), 2,06 vs 2 (6,5%), 4,02 ▪ Jakiekolwiek SAE: 7 (22,6%), 14,41 vs 8 (25,8%), 16,07 ▪ Nadwrażliwość w wyniku AEs: 1 (3,2%), 2,06 vs 0 (0,0%), 0 Badanie *FitzGerald 2019* AEs ogółem, 518 vs 512 (n [%], wskaźnik częstości zdarzeń/100 pacjentolat): ▪ Jakiekolwiek AE: 452 (87%), 43,05 vs 436 (85%), 41,48 ▪ Jakiekolwiek AE prowadzące do przerwania leczenia: 10 (2%), 0,95 vs 8 (2%), 0,76 ▪ Jakiekolwiek SAE: 95 (18%), 9,05 vs 79 (15%), 7,52 ▪ Nadwrażliwość w wyniku AEs: 30 (6%), 2,86 vs 19 (4%), 1,81
Uwagi
▪ autorzy przeprowadzili analizę wśród pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl ▪ do oceny bezpieczeństwa autorzy używali różnych wariantów analizy: FAS (*full analysis set*), włączającej wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie pierwotne i przyjęli co najmniej jedną dawkę interwencji z próby *BORA* oraz APS (*all patients analysis set*), włączającej wszystkich chorych biorących udział w badaniu ZONDA, niezależnie od tego, czy brali później udział w badaniu *BORA* i *MELTEMI*

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Analiza zintegrowana prób *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* i *BORA* (publikacje: *Bourdin 2019*, *FitzGerald 2019*)
▪ do badań pierwotnych włączano także pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat, autorzy przedstawili wyniki w populacji mieszanej, jednak odsetek randomizowanych pacjentów w tym przedziale wiekowym był niewielki; dane dotyczące charakterystyki wyjściowej tych pacjentów nie zostały przedstawione

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ w tabeli zamieszczono przedstawiony przez autorów skrótowo przepływ pacjentów pomiędzy analizowanymi badaniami;
^^ znaczny spadek liczby pacjentów w ocenie był spowodowany przejściem części chorych do badania *MELTEMI*;
1 jeden pacjent nie otrzymał leczenia, a jeden nie spełnił kryteriów włączenia do analizy;
2 uwzględnianio pacjentów, którzy przerwali leczenie, ale uczestniczyli w wizytach kontrolnych.

17.14.2Badania oceniające omalizumab

17.14.2.1Badanie Chanez 2010

Tabela 342. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Chanez 2010*.

Chanez 2010 (NCT00454051)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	6 (Francja)	**Sponsor**	Novartis Pharma AG
Okres obserwacji	16 tygodni leczenia (faza z randomizacją)		
Oszacowanie wielkości próby	w celu uzyskania 87% mocy badania do wykazania istotnie statystycznie większej redukcji ekspresji receptorów FcεRI w grupie omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną, do badania należało włączyć po 10 chorych do każdej z grup; celem zwiększenia precyzji oszacowania rzeczywistego efektu klinicznego (skuteczności i bezpieczeństwa) omalizumabu do grupy tego leku włączono dodatkowo 10 chorych		
Analiza statystyczna	w badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (SoC) nad SoC (i placebo) we wpływie na ekspresję receptorów FcεRI na komórkach bazofili oraz pDC2 obecnych we krwi, w okresie 16 tygodni leczenia przyjęto poziom istotności statystycznej p < 0,05		
Punkty końcowe	**Uwzględnione w porównaniu pośrednim:** ▪ bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			
W badaniu wyróżniono 2 grupy: ▪ **OMA + SoC**: omalizumab (OMA), w dawce dopasowanej do poziomu IgE w surowicy i masy ciała, dostarczony w postaci sterylnego, suchego proszku do sporządzenia roztworu, co 2 lub 4 tygodnie + najlepsza standardowa opieka medyczna (nie zmieniana w trakcie badania) ▪ **PBO + SoC:** dopasowane placebo (PBO) + najlepsza standardowa terapia medyczna (nie zmieniana w trakcie badania) (SoC) ▪ **Dodatkowe leczenie**: dozwolone (nie sprecyzowano jakie)			
Populacja			
Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]		

Chanez 2010 (NCT00454051)	
Kryteria włączenia	▪ przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ dodatni wynik testu skórnego punktowego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu ▪ całkowity poziom przeciwciał w surowicy ≥ 30 i ≤ 700 IU/ml ▪ %FEV_1 < 80% ▪ częste dzienne objawy astmy (≥ 4 dni/tydz.) lub wybudzenia nocne (średnio ≥ 1/tydz.) ▪ częste ciężkie zaostrzenia astmy (≥ 2) ▪ ciężkie zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym w ostatnim roku ▪ stosowanie wysokich dawek ICS (> 1000 µg/dzień BDP lub jego równoważnika) i LABA ▪ odpowiedni poziom IgE w surowicy i masa ciała wg tabel dawkowania omalizumabu
Kryteria wykluczenia	▪ historia palenia > 20 paczko-lat ▪ leczenie zaostrzeń astmy w okresie 4 tygodni przed randomizacją ▪ reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki w wywiadzie ▪ podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia ▪ niekontrolowane choroby przewlekłe, w tym rak ▪ wcześniejsza terapia omalizumabem

Charakterystyka populacji	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość %FEV1 (SD)	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	Średnia dawka BDP (lub równoważnik) (SD) [µg/dzień]
OMA + SoC, N = 20	14 (70,0%)	45,7 (13,30)	61,3% (14,83%)	202,0 (129,12)	3712 (1042,7)
SoC, N= 11	5 (45,5%)	50,6 (16,31)	66,6% (11,38%)	253,3 (189,03)	3272 (1348,4)
Wyjściowe różnice między grupami	nie przedstawiono informacji na temat analizy statystycznej różnic w wyjściowych charakterystykach chorych pomiędzy grupami				

Przepływ chorych	Randomizacja	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (mITT)	Przedwczesne zakończenie leczenia	Ukończenie badania	Utrata z obserwacji
OMA + SoC	20	20 (100,0%)	3 (15,0%)	17 (85,0%)	0 (0%)
PBO + SoC	11	11 (100,0%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	0 (0%)
Ogółem	31	31 (100,0%)	6 (19,5%)	25 (80,6%)	0 (0%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (OMA + SoC vs PBO + SoC)

Populacja mITT (N = 20 vs N = 11)

nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności klinicznej omalizumabu, które mogłyby zostać uwzględnione w porównaniu pośrednim benralizumabu z omalizumabem

Bezpieczeństwo (OMA + SoC vs PBO + SoC)

Populacja mITT (N = 20 vs N = 11)

- ≥ 1 AEs: 11 (55%) vs 7 (63,6%);
- SAEs: 0 (0,0%) vs 1 (9,1%)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Chanez 2010 (NCT00454051)
▪ przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs: 5,0% vs 18,2%
▪ ból głowy 3 (15,0%) vs 1 (9,1%)
Uwagi
▪ w tabeli przedstawiono dane dotyczące oceny tych punktów końcowych, które wykorzystano w porównaniu pośrednim benralizumabu z omalizumabem
▪ ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę omalizumabu lub placebo, z dostępnymi danymi po rozpoczęciu leczenia (populacja mITT)
▪ randomizacja – centralna, w stosunku 2:1, odpowiednio do OMA:PBO; czynniki stratyfikacji: ośrodek
▪ podwójne zaślepienie – placebo (sól fizjologiczna) dopasowane do omalizumabu pod względem objętości i częstości podawania

17.14.2.2Badanie ETOPA

Tabela 343. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *ETOPA*.

ETOPA (*Ayres 2004*, *Niven 2008*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	1 (R1; B0; W0)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	49 (Francja, Niemcy, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania)	**Sponsor**	Novartis Pharma AG
Okres obserwacji	52 tygodnie leczenia		
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono		
Analiza statystyczna	w badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (superiority) omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (SoC) nad SoC we wpływie na zmniejszenie rocznej częstości występowania zdarzeń związanych z zaostrzeniem astmy; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	**Uwzględnione w porównaniu pośrednim:** ▪ roczna liczba klinicznie istotnych przypadków zaostrzeń astmy ▪ jakość życia wg kwestionariusza mini-AQLQ W publikacji *Niven 2008* (analiza podgrupy pacjentów z ciężką astmą) przedstawiono dodatkowo ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza Mini-AQLQ		
Interwencja i komparatory			
Skryning: 4 tygodnie **Faza z randomizacją**: 52 tygodnie: ▪ **OMA + SoC**: omalizumab (OMA) w dawce dopasowanej do masy ciała i całkowitej ilości przeciwciał IgE w surowicy, w podskórnej iniekcji a + najlepsza standardowa opieka medyczna (SoC), według wytycznych NHLBI (SoC) o chorzy otrzymywali co najmniej 0,016 mg omalizumabu na kg masy ciała, na każde IU/ml całkowitej ilości IgE, co 4 tygodnie; o chorzy wymagający miesięcznej dawki < 300 mg otrzymywali omalizumab co 4 tygodnie;			

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

ETOPA (*Ayres 2004*, *Niven 2008*)

- w przypadku wyższych dawek lek podawano co 2 tygodnie w celu zmniejszenia objętości pojedynczej iniekcji, oraz liczby iniekcji przy każdej wizycie

▪ **SoC**: najlepsza standardowa opieka medyczna, według wytycznych NHLBI (SoC)

Dodatkowe leczenie: salbutamol jako lek ratunkowy

Populacja	
Kryteria włączenia	▪ przewlekła (> 2 lata), umiarkowana do ciężkiej alergiczna astma (według wytycznych NHLBI); w publikacji *Niven 2008* uwzględniano jedynie chorych z ciężką astmą ▪ wiek 12-75 lat ▪ słaba kontrola choroby (≥ 1 nagła wizyta/hospitalizacja oraz ≥ 1 przypadek konieczności użycia dodatkowych OCS w okresie ostatniego roku) ▪ dodatni wynik skórnego testu punktowego dla ≥ 2 klinicznie istotnych alergenów ▪ całkowity poziom przeciwciał IgE w surowicy 30-700 IU/ml ▪ masa ciała odpowiednia dla optymalnego stosowania omalizumabu ▪ odwracalność obturacji ≥ 12% FEV_1 w ciągu 30 minut od inhalacji salbutamolem (w dawce ≤ 400 µg podawanej za pomocą inhalatora lub ≤ 5 mg podawanej za pomocą nebulizatora) ▪ przyjmowanie BDP (lub jego odpowiednik), w dawce ≥ 400 µg/dzień (chorzy w wieku < 18 lat) lub ≥ 800 µg/dzień (chorzy w wieku ≥ 18 lat); w podgrupie chorych z ciężką astmą dawka BDP wynosiła > 1000 µg (*Niven 2008*)
Kryteria wykluczenia	▪ ciąża lub karmienie piersią ▪ brak stosowania powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych (kobiety w wieku rozrodczym) ▪ historia palenia ≥ 10 paczko-lat ▪ aktywne choroby płuc inne niż astma alergiczna lub poważne schorzenia ogólnoustrojowe ▪ upośledzenie odporności ▪ podwyższony poziom IgE w surowicy z powodów innych niż atopia ▪ zastosowanie terapii odczulającej

Charakterystyka populacji^	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość równoważnika dawki BDP (SD) [µg/dzień]	Średnia wartość %FEV_1 (SD)	Średnia ocena objawów astmy Wasserfallena (SD)
OMA + SoC, N = 115	86 (74,8%)	38,7 (15,52)	90,4 (21,1)	65,6% (20,45%)	19,1 (10,2)
SoC, N= 49	34 (69,4%)	39,3 (13,39)	91,0 (22,8)	64,1% (19,17%)	17,5 (9,44)
Wyjściowe różnice między grupami	w podgrupie chorych z ciężką astmą nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami (*Niven 2008*)				

Przepływ chorych	Randomizacja, n (%*)	Ocena skuteczności klinicznej (0-52 tyg.), n (%*)	Ocena bezpieczeństwa (0-52 tyg.), n (%)
OMA + SoC	115 (100%)	115 (100%)	nd.
SoC	49 (100%)	49 (100%)	nd.
Ogółem	164 (100%)	164 (100%)	nd.

Wyniki

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

ETOPA (*Ayres 2004*, *Niven 2008*)
Analiza skuteczności: OMA + SoC vs SoC (115 vs 49), okres leczenia: 52 tygodnie: Chorzy z ciężką astmą (*Niven 2008*) ▪ roczna częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy: 1,26 vs 3,06, częstość względna: 0,41 (95% CI: 0,29; 0,58), p < 0,001 ▪ średnia zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza mini-AQLQ: 1,32 vs 0,17, p < 0,001
Analiza bezpieczeństwa: ▪ nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa
Uwagi
▪ w tabeli przedstawiono dane dotyczące oceny tych punktów końcowych, które wykorzystano w porównaniu pośrednim benralizumabu z omalizumabem ▪ randomizacja – w stosunku 2:1, odpowiednio do grup: OMA + SoC:SoC, nie przedstawiono szczegółowego opisu sposobu randomizacji ▪ w badaniu nie zastosowano zaślepienia ▪ w publikacji Ayres 2004 opisano protokół badania i przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej (dane nieuwzględnione w raporcie), w publikacji Niven 2008 przedstawiono wyniki analizy post hoc w podgrupie chorych z ciężką astmą (krok 4. leczenia wg GINA) (dane uwzględnione w raporcie) ▪ ocena głównego punktu końcowego – chorzy poddani randomizacji, z dostępnymi danymi ▪ ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji (ITT) ▪ odpowiedź na leczenie wg mini-AQLQ – ≥ 0,5-punktowa poprawa całkowitego wyniku mini-AQLQ w 27. tygodniu badania ▪ nie podano informacji o utracie chorych z obserwacji

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

17.14.2.3Badanie EXALT

Tabela 344. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *EXALT*.

EXALT (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	106 (14 krajów)	**Sponsor**	Novartis Pharma AG
Okres obserwacji	52 tygodnie leczenia		
Oszacowanie wielkości próby	32 tygodnie leczenia (faza z randomizacją) wielkość populacji oszacowano celem uzyskania ≤ 20-procentowej długości 95% przedziału ufności dla częstości występowania głównego punktu końcowego, przy założeniu odsetka odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu wynoszącego 60% i odsetka wykluczeń (dropouts) na poziomie około 10% i 15% odpowiednio w przypadku uzyskania odpowiedzi i braku odpowiedzi (w 16. tygodniu), a także przy założeniu, że odpowiedź lub brak odpowiedzi z 16. tygodnia utrzyma się w 32. tygodniu u 70-80% chorych (persistency rate); zakładając wystąpienie powyższego odsetka wykluczeń (dropouts) badanie posiadałoby 95% moc statystyczną do wykazania istotnej różnicy pomiędzy grupami w przypadku dodatkowych punktów		

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

EXALT (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*)	
	końcowych związanych z oceną odpowiedzi/braku odpowiedzi na leczenie wg GETE; badanie nie było zaprojektowane w przypadku oceny pozostałych dodatkowych punktów końcowych
Analiza statystyczna	w badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (SoC) nad SoC we wpływie na zwiększenie częstość występowania trwałej odpowiedzi na leczenie wg GETE w ocenie badacza; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	**Uwzględnione w porównaniu pośrednim:** ▪ zmiany absolutnej i należnej wartości FEV1 w 16. i 32. tygodniu leczenia ▪ klinicznie istotne zaostrzenia astmy w okresie 32 tygodni leczenia ▪ hospitalizacje z powodu zaostrzeń astmy w okresie 32 tygodni leczenia ▪ kontrola objawów astmy wg kwestionariusza ACQ w 16. oraz 32. tygodniu leczenia ▪ zmiany dawek OCS ▪ bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
Skryning: 7 dni: podawanie BDP w dawce ≥ 800 µg/dzień + LABA **Faza wstępna**: 8 tygodni: ▪ pierwsze 4 tygodnie: optymalizacja terapii przeciw astmie według wytycznych GINA z 2004 r. i wprowadzenie leczenia 4. stopnia ▪ kolejne 4 tygodnie: zabroniona jakakolwiek zmiana dawkowania leków; chorzy musieli wykazywać niewystarczającą kontrolę astmy pomimo wysokich dawek ICS (> 1000 µg BDP/dzień lub równoważnik) i LABA **Faza z randomizacją:** 32 tygodnie: ▪ **OMA + SoC:** omalizumab (OMA), 75-300 mg co 4 tygodnie lub 225-375 mg co 2 tygodnie, zgodnie z tabelą dawkowania (dawka ustalana w oparciu o masę ciała i całkowitą ilości przeciwciał IgE) + najlepsza standardowa opieka medyczna (SoC) ▪ **SoC:** najlepsza standardowa opieka medyczna **Dodatkowe leczenie:** OCS, teofilina, kromony, leki przeciwleukotrienowe (jeśli stosowane w stabilnej dawce na > 4 tygodnie przed randomizacją); SABA jako leki ratunkowe	
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna ▪ wiek 12-75 lat ▪ dodatni wynik testu skórnego punktowego dla ≥ 1 całorocznego alergenu ▪ całkowity poziom przeciwciał w surowicy 30-700 IU/ml ▪ $\%FEV_1$ 40-80% ▪ odwracalność wartości FEV_1 ≥ 12% od wartości wyjściowej podczas 30 minut od inhalacji (do 400 µg) lub nebulizacji (do 5 mg) salbutamolem ▪ ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów, pomimo leczenia BDP w dawce ≥ 800 µg i LABA w ciągu 3 lat przed skryningiem, z ≥ 1 ciężkim zaostrzeniem w ostatnim roku ▪ dodatkowe leki (w tym OCS, teofilina, kromony, antyleukotrieny) dozwolone pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania > 4 tygodnie przed randomizacją ▪ masa ciała 20-150 kg
Kryteria wykluczenia	▪ ciąża, podejrzenie ciąży lub karmienie piersią ▪ stosowanie kortykosteroidów systemowych z innych powodów niż astma ▪ stosowanie antagonistów β-adrenergicznych

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

EXALT (*Bousquet 2011, Siergiejko 2011*)

- stosowanie immunosupresantów, leków przeciwcholinergicznych lub terapii odczulającej w stabilnej podtrzymującej dawce przez < 3 miesiące przed pierwszą wizytą
- reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki w wywiadzie lub alergia na antybiotyki
- astma wywołana leczeniem aspiryną lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi
- historia palenia > 10 paczko-lat
- aktywna choroba płuc inna niż astma alergiczna (np. przewlekłe zapalenie oskrzeli, POChP)
- podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia (np. zakażenie pasożytnicze, zespół hiper-IgE, zespół Wiskotta-Aldricha, kliniczna alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna)
- istotne choroby towarzyszące
- nieprawidłowe EKG lub wartości parametrów laboratoryjnych
- wcześniejsza terapia omalizumabem

Charakterystyka populacji^	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	Średnia wartość %FEV1 (SD)	Średnia dawka BDP (lub ekwiwalent) (SD) [µg/dzień]
OMA + SoC, N = 272	183 (67,3%)	45,6 (13,04)	233,3 (153,43)	63,0% (12,41%)	2049 (1005,9)
SoC, N= 128	76 (59,4%)	45,7 (12,57)	231,4 (149,86)	61,1% (13,37%)	1894 (953,0)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami				

Przepływ chorych^	Otrzymanie leczenia, n (%*)	Ocena skuteczności klinicznej (mITT), n (%*)	Ocena bezpieczeństwa, n (%*)	Ukończenie fazy z randomizacją, n (%*)	Utrata z obserwacji, n (%*)
OMA + SoC	275 (100%)	272 (98,9%)	274 (99,6%)	253 (92,0%)	0 (0,0%)
SoC	131 (100%)	128 (97,7%)	128 (97,7%)	106 (80,9%)	2 (1,5%)
Ogółem	406 (100%)	400 (98,5%)	402 (99,0%)	359 (88,4%)	2 (0,5%)

Wyniki

Analiza skuteczności: **OMA + SoC vs SoC** (272 vs 128), okres leczenia: 32 tygodnie:

Populacja mITT

- klinicznie istotne zaostrzenia astmy [liczba przyp./pacjenta]: 0,55 vs 0,98, częstość względna: 0,57 (95% CI: 0,417; 0,778), p < 0,001
- zaostrzenia astmy prowadząc do hospitalizacji [liczba przyp./pacjenta]: 0,05 vs 0,14, częstość względna: 0,33 (95% CI: 0,118; 0,937), p = 0,0037
- średnia zmiana ogólnego wyniku ACQ (SE) [pkt.] (n = 238 vs n = 104):-0,91 (0,081) vs-0,04 (0,110), MD =-0,87 (95% CI:-1,09;-0,65), p < 0,001
- średnia zmiana wartości FEV_1 (95% CI) [l]: bd. vs bd., MD = 0,13 (95% CI: 0,03; 0,23), p = 0,011

Chorzy wymagający terapii OCS (N = 59 vs N = 23) (*Siergiejko 2011*)

- procentowa zmiana dawki OCS od wartości wyjściowej:-45,0% (SD: 50,22%) vs 18,3% (SD: 85,13%)
- zmniejszenie dawki lub zakończenie stosowania OCS: 62,7% vs 30,4%, p = 0,013
  - zmniejszenie dawki OCS: 30,5% vs 17,4%
  - zakończenie stosowania OCS: 32,2% vs 13,0%

Analiza bezpieczeństwa: (272 vs 128)

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

EXALT (*Bousquet 2011, Siergiejko 2011*)
▪ AEs ogółem: 184 (67,2%) vs 69 (53,9%)
▪ ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane: 24 (8,8%) vs 11 (8,6%)
▪ przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs niezwiązanych z astmą: 11 (4,0%) vs 3 (2,3%)
▪ zgony: 0 (0%) vs 1 (0,8%); przyczyną zgonu w grupie kontrolnej było ciężkie zaostrzenie astmy
▪ ból głowy 34 (12,4%) vs 9 (7,0%)
Uwagi
▪ w tabeli przedstawiono dane dotyczące oceny tych punktów końcowych, które wykorzystano w porównaniu pośrednim benralizumabu z omalizumabem
▪ randomizacja – przy użyciu losowo generowanych liczb (interaktywny system głosowy), czynniki stratyfikacji: stosowanie terapii podtrzymującej OCS (tak vs nie)
▪ w badaniu nie zastosowano zaślepienia
▪ w publikacji *Bousquet 2011* przedstawiono opis protokołu badania i wyniki dla populacji ogółem, w publikacji *Siergiejko 2011* opisano podgrupę chorych stosujących OCS w fazie wstępnej i wyjściowo (*baseline*)
▪ ocena skuteczności klinicznej (zgodnie z otrzymywaną interwencją) – populacja mITT: chorzy poddani randomizacji, z dostępnym ≥ 1 pomiarem dotyczącym skuteczności klinicznej po rozpoczęciu leczenia; dodatkowa ocena – populacja per protocol: chorzy stanowiący populację mITT, bez poważnych naruszeń protokołu
▪ ocena bezpieczeństwa (zgodnie z otrzymywaną interwencją) – chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę leku (lub placebo), z dostępnym ≥ 1 pomiarem dotyczącym bezpieczeństwa po rozpoczęciu leczenia
▪ w badaniu uczestniczyły 3 ośrodki z Polski

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ randomizacja: 404 chorych, w tym 271 i 133 odpowiednio w grupach omalizumabu i kontrolnej; populacja zgodna z podawanym leczeniem: 275 chorych w grupie omalizumabu (w tym 270 otrzymujących ≥ 1 dawkę leku, 3 przypisanych do grupy kontrolnej, ale otrzymujących omalizumab, 2 otrzymujących lek bez randomizacji – chorzy wykluczeni z oceny skuteczności klinicznej, uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa) oraz 131 chorych w grupie kontrolnej; populacja mITT: 272 i 128 chorych odpowiednio w grupach omalizumabu i kontrolnej; populacja oceny bezpieczeństwa: odpowiednio 274 i 128 chorych.

17.14.2.4Badanie EXTRA

Tabela 345. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *EXTRA*.

EXTRA (*Hanania 2011, Hanania 2013*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	197 (193 w USA, 4 w Kanadzie)	**Sponsor**	Genentech i Novartis Pharma AG
Okres obserwacji	48 tygodni leczenia (faza z randomizacją)		
Oszacowanie wielkości próby	do badania należało włączyć 850 chorych w celu wykazania z 90% prawdopodobieństwem 27-procentowej redukcji średniej liczby zaostrzeń w wyniku zastosowania omalizumabu w porównaniu do placebo (oba dodane do SoC), przy założeniu średniej częstość zaostrzeń wynoszącej 0,8/pacjenta w grupie kontrolnej (w okresie obserwacji 40 tygodni) i 20-procentowego odsetka wykluczeń (dropouts), oraz przy założeniu, że współczynnik nad rozproszenia (overdispersion) rozkładu Poissona wyniesie 20%.		

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

EXTRA (*Hanania 2011, Hanania 2013*)	
Analiza statystyczna	w badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (superiority) omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (SoC) nad SoC we wpływie na częstość występowania zaostrzeń astmy (określonych protokołem) w okresie 48 tygodni leczenia; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	**Uwzględnione w porównaniu pośrednim:** ▪ częstość występowania określonych protokołem zaostrzeń astmy w okresie 48 tygodni leczenia (wymagających leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami przez ≥ 3 dni, a u chorych leczonych OCS – powodujących zwiększenie dobowej dawki prednizonu o ≥ 20 mg [lub równoważne zwiększenie dawki innego OCS]) ▪ jakość życia wg standaryzowanej wersji kwestionariusza AQLQ(S) ▪ bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
Faza wstępna: 2-4 tygodnie: zabronione dostosowywanie dawek stosowanych leków przeciwastmatycznych, jak i wprowadzenie nowych leków; fazę kontynuowano do momentu stwierdzenia w 2 kolejnych tygodniach niewystarczającej kontroli objawów choroby, pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA (kryterium kwalifikacji do etapu badania z randomizacją); ocena objawów choroby, zużycie leków ratunkowych i wartość PEF (mierzona codziennie) wykonywana była samodzielnie przez chorych **Faza z randomizacją**: 48 tygodni ▪ **OMA + SoC**: omalizumab (OMA), w dawce ≥ 0,016 mg/kg, na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE, co 2 lub 4 tygodnie + najlepsza standardowa terapia medyczna (wysokie dawki ICS, ≥ 500 mg 2 × dziennie flutykazon, + LABA) (SoC) ▪ **PBO + SoC**: placebo (PBO) + najlepsza standardowa opieka medyczna (wysokie dawki ICS [flutykazon ≥ 500 mg/2 × dzień] + LABA) (SoC) zabroniona – zmiana dawkowania omalizumabu, ICS, LABA i innych leków przeciwastmatycznych (z wyjątkiem OCS stosowanych w leczeniu zaostrzeń astmy) **Dodatkowe leczenie:** ▪ **dozwolone**: doustne kortykosteroidy w leczeniu zaostrzeń astmy, albuterol jako lek ratunkowy; dodatkowo: leki przeciwleukotrienowe (w tym montelukast, zafirlukast), zileuton; doustne wziewne lub donosowe leki przeciwcholinergiczne, stabilizatory komórek tucznych (w tym kromoglikan i nedokromil), immunoterapia swoista, teofilina, leczenie podtrzymujące OCS stosowane przewlekle (prednizon w dawce 2-40 mg/dzień 5-80 mg co drugi dzień [lub równoważna dawka innego kortykosteroidu], przez ≥ 4 tygodnie bezpośrednio przed wizytą skryningową; ▪ **zabronione:** w trakcie fazy wstępnej: lewalbuterol, sole złota, antybiotyki makrolidowe, metotreksat, cyklosporyny, dożylne immunoglobuliy, immunosupresanty	

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

EXTRA (*Hanania 2011, Hanania 2013*)						
Populacja						
Kryteria włączenia	▪ ciężka, niekontrolowana, astma alergiczna, trwająca ≥ 1 rok przed skryningiem ▪ diagnoza astmy wg wytycznych NAEPP ▪ brak kontroli objawów choroby pomimo stosowania wysokich dawek ICS (≥ 500 µg flutykazonu 2 × dziennie lub jego równoważnik, ≥ 8 tygodni przed skryningiem) i LABA (salmeterol 50 µg/2 × dzień lub formoterol 12 µg/2 × dzień, ≥ 8 tygodni przed skryningiem) i/lub innych leków (w tym OCS) ▪ wiek 25-75 lat ▪ trwałe objawy astmy w trakcie obecnej terapii – ≥ 1 wybudzenie nocne tygodniowo i objawy wymagające użycia leków ratunkowych ≥ 2 dni tygodniowo w okresie 4 tygodni przed skryningiem i przez kolejne 2 do 4 tygodni przed randomizacją ▪ ≥ 1 udokumentowane zaostrzenie astmy w ostatnim roku, zdefiniowane jako nasilenie objawów wymagające zastosowania terapii ratunkowej systemowymi kortykosteroidami ▪ dodatni wynik testu skórnego punktowego dla ≥ 1 istotnego całorocznego wziewnego alergenu (alergeny psa, kota, karalucha lub roztocza kurzu) w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem ▪ całkowity poziom przeciwciał w surowicy 30-700 IU/ml ▪ wartość %FEV_1 40-80% ▪ masa ciała 30-150 kg					
Kryteria wykluczenia	▪ historia palenia ≥ 10 paczko-lat ▪ zaostrzenia astmy wymagające zaintubowania w czasie 12 miesięcy przed randomizacją lub zaostrzenia wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów (lub zwiększenia dawki wyjściowych doustnych kortykosteroidów) w okresie 30 dni przed skryningiem ▪ aktywna choroba płuc inna niż astma ▪ podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia (np. zakażenie pasożytnicze, zespół hiper-IgE, zespół Wiskotta-Aldricha, aspergiloza oskrzelowo-płucna) ▪ terapia omalizumabem w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem					
Charakterystyka populacji^	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość %FEV1 (SD)	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	
OMA + SoC, N = 427	262 (61,4%)	165 (38,6%)	65,4% (15,2%)	178,7 (134,5)	22,8 (15,4)	
SoC, N= 421	295 (70,1%)	126 (29,9%)	64,4% (13,9%)	175,1 (133,7)	24,7 (15,8)	
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					
Przepływ chorych^	Randomizacja, n (%*)	Otrzymanie leczenia, n (%*)	Ocena skuteczności klinicznej (mITT), n (%*)	Ocena bezpieczeństwa, n (%*)	Utrata z obserwacji, n (%*)	
OMA + SoC	427 (100%)	427 (100%)	427 (100%)	428 (100,2%)	25 (5,9%)	
PBO + SoC	423 (100%)	421 (99,5%)	421 (99,5%)	420 (99,3%)	20 (4,7%)	
Ogółem	850 (100%)	848 (99,8%)	848 (99,8%)	848 (99,8%)	45 (5,3%)	

EXTRA (*Hanania 2011, Hanania 2013*)
Wyniki
<u>Analiza skuteczności:</u> **OMA + SoC vs PBO + SoC** (427 vs 421), okres leczenia: 48 tygodni: <u>Populacja mITT</u> ▪ zaostrzenia astmy (zdefiniowane w protokole): 0,66 vs 0,88, częstość względna: 0,75 (95% CI: 0,61; 0,92), p = 0,006; czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy: HR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,93), p = 0,008 <u>Analiza dodatkowych punktów końcowych modelem efektów mieszanych (MEM):</u> ▪ średnia zmiana ogólnego wyniku AQLQ [pkt.]: bd. vs bd., MD = 0,29 (95% CI: 0,15; 0,43) Wyniki analizy MEM potwierdzono analizą z użyciem modelu ANCOVA, z imputacją danych LOCF
<u>Analiza bezpieczeństwa:</u> (428 vs 420) ▪ ≥ 1 AEs: 344 (80,4%) vs 334 (79,5%) ▪ ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane: 40 (9,3%) vs 44 (10,5%) ▪ przedwczesne zakończenie leczenia z powodu TEAEs: 16 (3,7%) vs 10 (2,4%) ▪ zgony: 0 (0%) vs 3 (0,7%) ▪ reakcje w miejscu iniekcji: 5 (1,2%) vs 13 (3,1%)
Uwagi
▪ w tabeli przedstawiono dane dotyczące oceny tych punktów końcowych, które wykorzystano w porównaniu pośrednim benralizumabu z omalizumabem ▪ randomizacja – hierarchiczna, dynamiczna, za pomocą interaktywnego systemu głosowego; czynniki stratyfikacji: ośrodek kliniczny, wyjściowe charakterystyki chorych (*overall balance*), schematy dawkowania interwencji, leki stosowane w terapii astmy (grupa M1: ICS + LABA, bez dodatkowych leków przeciwastmatycznych; grupa M2: ICS + LABA + ≥ 1 dodatkowy lek przeciwastmatyczny; grupa M3: ICS + LABA + OCS) ▪ podwójne zaślepienie – zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badacza i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu, a także sponsora i jego przedstawicieli (nie zastosowano zaślepienia odnośnie podmiotu dostarczającego interaktywny system głosowy i statystyka wykonującego analizy; żaden z nich nie uczestniczył jednak w interpretacji wyników) ▪ ocena głównego punktu końcowego – chorzy poddani randomizacji, otrzymujący ≥ 1 dawkę omalizumabu lub placebo ▪ ocena bezpieczeństwa – chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę omalizumabu lub placebo (zgodnie z otrzymywaną interwencją) ▪ badacze opublikowali dodatkowo wyniki oceny dalszych badań nad efektywnością omalizumabu (*Hanania 2013*), które nie zostały przedstawione w niniejszego raportu ze względu na brak możliwości zestawienia wyników i porównania z wynikami dotyczącymi badanej interwencji

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ 2 chorych poddanych randomizacji do grupy kontrolnej nie otrzymało placebo i zostało wykluczonych z oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa; dodatkowo z oceny bezpieczeństwa wykluczono chorego, który przez pomyłkę otrzymał omalizumab (zamiast placebo) – w ocenie bezpieczeństwa uwzględniony w grupie OMA.

17.14.2.5 Badanie INNOVATE

Tabela 346. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *INNOVATE*.

INNOVATE (*Humbert 2005, Humbert 2008*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

INNOVATE (*Humbert 2005*, *Humbert 2008*)			
Liczba ośrodków	108 (14 krajów)	**Sponsor**	Novartis Pharma AG
Okres obserwacji	28 tygodni leczenia (faza z randomizacją) + 16 tygodni okresu obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono		
Analiza statystyczna	w badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (superiority) omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (SoC) nad SoC (i placebo) we wpływie na częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w okresie 28 tygodni leczenia; ocena głównego punktu końcowego – przeprowadzona z użyciem modelu regresji Poissona, z parametrami w postaci schematu leczenia i dawkowania, kraju i grup dodatkowych leków przeciwastmatycznych; ponieważ po zakończeniu randomizacji odnotowano istotną statystycznie różnice pomiędzy grupami w liczbie zaostrzeń astmy w okresie 1 roku przed skryningiem i fazą wstępną, czynnik ten uwzględniono post hoc jako kowariatą modelu; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	**Uwzględnione w porównaniu pośrednim:** ▪ częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (wymagających zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów) podczas 28-tygodniowej fazy leczenia ▪ hospitalizacje i wizyty w ambulatorium z powodu astmy ▪ średnia zmiana ogólnego wyniku AQLQ ▪ bezpieczeństwo Z publikacji *Humbert 2008* uwzględniono jedynie dane dotyczące dni bez objawów choroby oraz z dni kontrolą objawów.		
Interwencja i komparatory			
Skryning: 7 dni: selekcja chorych **Faza wstępna**: 8 tygodni: ▪ pierwsze 4 tyg.: optymalizacja leczenia w celu uzyskania jak najlepszej kontroli choroby, instruowanie chorych na temat unikania alergenów, techniki inhalacji oraz monitorowanie teofiliny u chorych ją stosujących ▪ kolejne 4 tyg.: zabroniona dalsza zmiana dawkowania leków przeciwastmatycznych **Faza z randomizacją:** 28 tygodni: ▪ **OMA + SoC**: omalizumab (OMA), w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg masy ciała, na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE, co 2 lub 4 tygodnie + najlepsza standardowa terapia medyczna (opieka medyczna oraz leczenie wg wytycznych GINA z 2002 r.) ▪ **PBO + SoC:** dopasowane placebo (PBO) + najlepsza standardowa terapia medyczna (opieka medyczna oraz leczenie wg wytycznych GINA z 2002 r.) leczenie wg wytycznych GINA: długo działające β_2-mimetyki oraz wziewne kortykosteroidy (w pierwszych 4 tygodniach fazy wstępnej dozwolona zmiana dawki, w kolejnych 4 tygodniach konieczność stosowania stałej dawki leków) **Faza dodatkowa:** 16 tygodni: ocena chorych po zakończeniu leczenia omalizumabem **Dodatkowe leczenie**: SABA jako leki ratunkowe		
Populacja			
Kryteria włączenia	▪ ciężka, przewlekła, niekontrolowana astma oskrzelowa, wymagająca regularnego leczenia BDP w dawce > 1000 µg/dzień lub w dawce równoważnej + LABA (4. stopień leczenia wg GINA) ▪ wiek 12-75 lat ▪ dodatni wynik testu skórnego punktowego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu, na który możliwa była ekspozycja w czasie trwania badania ▪ całkowity poziom przeciwciał w surowicy ≥ 30 i ≤ 700 IU/ml		

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

INNOVATE (*Humbert 2005*, *Humbert 2008*)					
	▪ wartość %FEV_1 od ≥ 40% do < 80% oraz utrzymujące się objawy astmy ▪ odwracalność FEV_1 ≥ 12% od wartości wyjściowej podczas 30 minut od inhalacji (do 400 µg) lub nebulizacji (do 5 mg) salbutamolem ▪ ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów, pomimo terapii wysokimi dawkami ICS i LABA, lub 1 ciężkie zaostrzenie (szczytowy przepływ wydechowy [PEF]/FEV_1 < 60% indywidualnej najwyższej wartości, wymagający kortykosteroidów systemowych) prowadzące do hospitalizacji lub leczenia w ambulatorium w okresie ostatnich 12 miesięcy ▪ w badaniu dozwalano stosowanie dodatkowych leków przeciwastmatycznych: przyjmowane regularnie od co najmniej 4 tygodni przed randomizacją (teofilina, doustne β2-mimetyki i antyleukotrieny) oraz na utrzymywanie terapii kortykosteroidami (maksimum 20 mg/dzień) pod warunkiem wystąpienia ≥ 1 zaostrzenia objawów choroby podczas 12 miesięcy ich stosowania				
Kryteria wykluczenia	▪ osoby palące lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat ▪ leczenie zaostrzeń astmy w okresie 4 tygodni przed randomizacją (faza wstępna mogła być przedłużona, jeśli było to konieczne) ▪ stosowanie metotreksatu, soli złota, troleandomycyny, lub cyklosporyn w trakcie 3 miesięcy od pierwszej wizyty ▪ wcześniejsza terapia omalizumabem				
Charakterystyka populacji^	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość porannego PEF (SD)	Średnia wartość %FEV_1 (SD)	Chorzy otrzymujący ICS + LABA, n (%)
OMA + SoC, N = 209	141 (67,5%)	43,4 (13,29)	299 (102,3)	61,0 (14,42)	209 (100%)
PBO + SoC, N= 210	138 (65,7%)	43,3 (13,49)	311 (102,4)	61,6 (13,83)	210 (100%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w większości wyjściowych charakterystyk chorych pomiędzy grupami (populacja pITT), z wyjątkiem historii zaostrzeń astmy (liczby zaostrzeń choroby w okresie 1 roku przed skryningiem i fazą wstępną badania)				
Przepływ chorych	Randomizacja, n (%*)	Ocena skuteczności klinicznej (pITT), n (%*)	Ocena bezpieczeństwa (mITT), n (%*)	Przedwczesne zakończenie leczenia, n (%*)	
OMA + SoC	245 (100%)	209 (85,3%)	245 (100%)	30 (12,2%)	
PBO + SoC	237 (100%)	210 (88,6%)	237 (100%)	22 (9,3%)	
Ogółem	482 (100%)	419 (86,9%)	482 (100%)	52 (10,8%)	
Wyniki					
Analiza skuteczności: OMA + SoC vs PBO + SoC (209 vs 210), okres leczenia: 28 tygodni: Populacja pITT ▪ klinicznie istotne zaostrzenia astmy: 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87) vs 0,91 (95% CI: 0,73; 1,14), częstość względna: 0,738 (95% CI: 0,552; 0,998), p = 0,042; w analizie bez dopasowania istotnej różnicy pomiędzy grupami w historii zaostrzeń astmy, współczynnik częstości względnej był nieistotny statystycznie: 0,806, p = 0,153 ▪ zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji: 0,06 vs 0,12, częstość względna: 0,540 (95% CI: 0,250; 1,166), p = 0,117 ▪ średnia zmiana ogólnego wyniku AQLQ [pkt.]: 0,91 vs 0,46, MD = 0,45, p < 0,001 **Analiza bezpieczeństwa:** (245 vs 237), okres leczenia: 28 tygodni: ▪ AEs: 177 (72,2%) vs 179 (75,5%); większość o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym ▪ AEs związane z leczeniem: 11,8% vs 9,3% ▪ ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane: 29 (11,8%) vs 37 (15,6%)				

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

INNOVATE (*Humbert 2005*, *Humbert 2008*)
▪ reakcje w miejscu iniekcji: 13 (5,3%) vs 3 (1,3%) ▪ przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs: 11 (4,5%) vs 4 (1,7%) ▪ ból głowy: 17 (6,9%) vs 22 (9,3%)
Uwagi
▪ w tabeli przedstawiono dane dotyczące oceny tych punktów końcowych, które wykorzystano w porównaniu pośrednim benralizumabu z omalizumabem ▪ randomizacja – w stosunku 1:1; przeprowadzona w obrębie grup krajów (czynnik stratyfikacji), ze stratyfikacją ze względu na leki przeciwastmatyczne stanowiące terapię dodatkową do ICS i LABA: (I) brak teofiliny, doustnych β2-mimetyków, antyleukotrienów lub stałych doustnych steroidów; (II) stosowanie ≥ 1 leku, spośród: teofilina, doustne β2-mimetyki, antyleukotrieny i brak stałych doustnych steroidów; (III) stałe doustne steroidy ▪ podwójne zaślepienie – placebo dopasowane do omalizumabu ▪ wprowadzono zmianę protokołu uwzględniającą aktualne wytyczne GINA – po rozpoczęciu randomizacji, zgodnie z zaleceniem Europejskiego Komitetu ds. Produktów Leczniczych (CPMP) ▪ z powodu zmiany protokołu wykluczono 63 (13%) chorych z 482 poddanych randomizacji (chorzy niespełniający kryteriów włączenia); w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono 419 chorych pacjentów poddanych randomizacji po wprowadzeniu zmiany protokołu (populacja pITT); w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych poddanych leczeniu (przed i po modyfikacji protokołu) ▪ ocena głównego punktu końcowego – przeprowadzona z imputacją danych w przypadku chorych przedwcześnie kończących udział w badaniu (do łącznej liczby klinicznie istotnych zaostrzeń astmy dodawano 1 zaostrzenie o czasie trwania 0 dni, pod warunkiem, że w okresie 7 dni przed wycofaniem z badania u chorego nie wystąpiło klinicznie istotne zaostrzenie astmy); wykonano analizę wrażliwości uwzględniającą wpływ chorych wycofanych z badania oraz metodę imputacji brakujących danych

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

17.14.2.6Badanie QUALITX

Tabela 347. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *QUALITX.*

QUALITX (*Rubin 2012*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	2 (R1; B0; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Brazylia)	**Sponsor**	Novartis Pharma AG
Okres obserwacji	20 tygodni leczenia (faza z randomizacją)		
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono		
Analiza statystyczna	w badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (superiority) omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (SoC) nad SoC we wpływie na jakość życia związaną z astmą w okresie 20 tygodni leczenia; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	**Uwzględnione w porównaniu pośrednim:** ▪ ocena zmiany jakości życia (AQLQ)		

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

QUALITX (*Rubin 2012*)					
	▪ czynność płuc ▪ bezpieczeństwo				
Interwencja i komparatory					
W badaniu wyróżniono 2 grupy: ▪ **OMA + SoC**: omalizumab (OMA), w dawce 150-375 mg dopasowanej na podstawie IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE i masy ciała, co 2 lub 4 tygodnie + najlepsza standardowa terapia medyczna (LABA + ICS) (SoC) ▪ **SoC**: najlepsza standardowa terapia medyczna (LABA + ICS) (SoC) **Dodatkowe leczenie:** bd.					
Populacja					
Kryteria włączenia	▪ ciężka, przewlekła niekontrolowana astma, pomimo stosowania przynajmniej ICS (ekwiwalent flutykazonu ≥ 500 µg/dzień) i LABA ▪ wiek 12-75 lat ▪ masa ciała 20-150 kg ▪ całkowity poziom przeciwciał IgE w surowicy w granicach 30-700 IU/ml ▪ dodatni wyniki testu skórnego punktowego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu ▪ zdolność do zrozumienia treści i wypełnienia kwestionariusza AQLQ				
Kryteria wykluczenia	▪ nadwrażliwość na omalizumab ▪ zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie ▪ ciężkie reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki w wywiadzie ▪ stosowanie systemowych kortykosteroidów z przyczyn innych niż spowodowane astmą, metotreksatu, soli złota, cyklosporyny lub innych immunosupresantów, lub β2-agonistów w trakcie ostatnich 3 miesięcy				
Charakterystyka populacji^	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	Średni całkowity poziom IgE (SD) [IU/ml]	
OMA + SoC, N = 78	60 (76,9%)	43,8 (13,1)	31,7 (16,30	218,8 (165)	
SoC, N= 38	29 (76,3%)	45,2 (12,28)	33,1 (16,9)	249,2 (197)	
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami				
Przepływ chorych	Randomizacja, n (%*)	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (ITT), n (%*)	Wycofanie z badania, n (%*)	Utrata z obserwacji, n (%*)	Ukończenie badania, n (%*)
OMA + SoC	78 (100%)	78 (100%)	8 (10,3%)	0 (0%)	70 (89,7%)
SoC	38 (100%)	38 (100%)	4 (10,5%)	1 (2,6%)	34 (89,5%)
Ogółem	116 (100%)	116 (100%)	12 (10,3%)	1 (0,9%)	104 (89,7%)
Wyniki					
<u>Analiza skuteczności:</u> OMA + SoC vs SoC (78 vs 38), okres leczenia: 20 tygodni: Populacja ITT ▪ średnia zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza AQLQ (SD) [pkt.]: 1,2 (0,2) 0 (0,1), p < 0,001 ▪ średnia zmiana wartości FEV_1 [l]: 0,13 (95% CI: 0,06; 0,21) vs-0,003 (95% CI:-0,12; 0,12), MD = 0,133, p = 0,049					

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

QUALITX (*Rubin 2012*)
Analiza bezpieczeństwa: (78 vs 38), okres leczenia: 20 tygodni: ▪ przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs: 2 (2,6%) vs 0 (0,0%)
Uwagi
▪ w tabeli przedstawiono dane dotyczące oceny tych punktów końcowych, które wykorzystano w porównaniu pośrednim benralizumabu z omalizumabem ▪ ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji (populacja ITT) ▪ ocena głównego punktu końcowego – przeprowadzona z imputacją brakujących ostatnim dostępnym pomiarem (LOCF) ▪ randomizacja – w stosunku 2:1, odpowiednio do grup OMA + SoC:SoC; nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji ▪ w badaniu nie zastosowano zaślepienia

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

17.14.2.7Badanie *Li 2020*

Tabela 348. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Li 2020*.

Li 2020 (*publikacje Li 2016, Li 2020*), NCT01202903			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	4 (R1; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	42 (Chiny)	**Sponsor**	Novartis Pharma AG
Okres obserwacji	24 tygodnie		
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono		
Analiza statystyczna	w porównaniu pośrednim wykorzystano wyniki analizy *post-hoc*, prezentującej ocenę w wyróżnionych podgrupach chorych, w tym chorych z ciężką astmą; w analizie przedstawiono różnice średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami wraz z ich błędem standardowym przyjęto poziom istotności statystyczne p = 0,05		
Punkty końcowe	W analizie porównania pośredniego wykorzystano dane w podgrupie chorych z ciężką astmą dla oceny ACQ oraz AQLQ, na podstawie publikacji *Li 2020*		
Interwencja i komparatory			
Faza wstępna: 6 tygodni: ▪ pierwsze 2 tyg.: optymalizacja leczenia w celu uzyskania jak najlepszej kontroli choroby ▪ kolejne 4 tyg.: leczenie zoptymalizowaną dawką, ustalanie kontroli astmy **Faza z randomizacją:** 24 tygodnie			

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Li 2020 (*publikacje Li 2016, Li 2020*), NCT01202903

- OMA + SoC: omalizumab (OMA), w dawce dopasowanej według zaleceń do stężenia IgE oraz masy ciała (≥ 0,016 mg/kg/IgE-IU/ml, co 4 tygodnie) + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)
- PBO + SoC: dopasowane placebo (PBO) + standardowa terapia medyczna (SoC)
- SoC w obu ramionach stanowiła ustabilizowana terapia astmy (umiarkowane do dużych ICS + LABA), kontynuowana w trakcie badania

Dodatkowe leczenie: salbutamol jako leczenie ratunkowe

Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu ▪ Wiek 18-75 lat ▪ Stężenie IgE w surowicy ≥ 30 do ≤ 700 IU/ml oraz masa ciała > 20 kg do ≤ 150 kg; w przypadku pacjentów z całkowitym stężeniem IgE ≤ 76 IU/ml wymagano dodatkowo dodatniego wyniku testu RAST lub ImmunoCAP ▪ Potwierdzona diagnoza astmy ≥ 1 roku przed skryningiem, niekontrolowanej pomimo stosowania odpowiedniej terapii według wytycznych GINA (2009), poziom 4 ▪ Stosowanie umiarkowanych do dużych dawek ICS: > 500 µg beklometazonu (BDP) lub równoważnej, wraz z LABA (osobno lub w ramach leków skojarzonych), przez przynajmniej 8 tygodni przed skryningiem ▪ Spełnienie przynajmniej jednego z poniższych kryteriów (zaostrzenia kwalifikujące do braku kontroli musiały wymagać zastosowania dodatkowego leczenia systemowymi sterydami lub podania dożylnej teofiliny): o ≥ 2 zaostrzenia w ostatnim roku o ≥ 3 zaostrzeń w ostatnich 2 latach, przy czym przynajmniej 1 musiało nastąpić w ciągu ostatniego roku o Hospitalizacja lub wizyta na SOR w wyniku zaostrzenia astmy w ciągu ostatniego roku ▪ W ciągu któregokolwiek z 4 tygodni okresu wstępnego mającego na celu ocenę kontroli astmy, u pacjenta musiano odnotować przynajmniej jeden z poniższych objawów braku kontroli choroby: o występowanie objawów dziennych > 2/tydzień o każde ograniczenie aktywności o każde objawy nocne związane z wybudzeniami o konieczność użycia leczenia ratunkowego > 2 razy/tydzień o duże zmiany dziennych wartości PEF (średnia dobowych zmian ≥ 20% w ciągu tygodnia) ▪ Dodatni wynik testu skórnego wobec ≥ 1 alergenu (np. sierści psa, kota, alergenów karaluchów, roztoczy) w ciągu ostatniego roku; w przypadku braku danych o wyniku testu skórnego pacjent mógł zostać włączony do badania pod warunkiem uzyskania pozytywnego wyniku testów RAST lub ImmunoCAP względem przynajmniej jednego istotnego alergenu powietrznego ▪ Odwracalność obturacji oskrzeli: wzrost ≥ 12% (i o 200 ml) wartości FEV_1 w ciągu 30 minut po podaniu salbutamolu/albuterolu; w przypadku gdy podczas pierwszej wizyty w ramach rekrutacji odwracalność wynosiła ≥ 8% a < 12%, pacjent mógł powtórzyć ocenę w ramach kolejnej wizyty i, w przypadku uzyskania odpowiedniej wartości, mógł zostać włączony do badania ▪ Wartość należna FEV_1 ≥ 40% oraz < 80%, mierzona według lokalnych standardów, przed podaniem leków rozkurczających oskrzela, w trakcie 2 wizyty kwalifikującej do badania ▪ Przestrzeganie wymogu prowadzenia dziennika astmy i pomiarów PEF w okresie wstępnym badania – za wystarczające stosowanie się do zaleceń uważano odnotowanie ≥ 85% poprawnych pomiarów PEF (ze wszystkich zaplanowanych) oraz ≥ 85% zaplanowanych wpisów (porannych lub wieczornych) w dzienniku astmy (elektronicznym) w ciągu 28 dni przed randomizacją – za zgodą badacza, okres wstępny mógł zostać wydłużony, aby pacjent mógł uzyskać przynajmniej 85% wymaganych danych w ciągu 28 dni przed randomizacją

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Li 2020 (*publikacje Li 2016, Li 2020*), NCT01202903				
Kryteria wykluczenia	▪ Stosowanie innego leczenia eksperymentalnego w trakcie procesu rekrutacji, lub w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku (którekolwiek dłuższe) przed procesem rekrutacji; w przypadku stosowania leków biologicznych wymagano półrocznego okresu od ostatniej dawki leku do pierwszej wizyty w ramach skryningu ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników stosowanego leczenia, lub omalizumabu i podobnych leków (np. przeciwciał monoklonalnych, poliklonalnych gamma globulin) ▪ Nowotwory w wywiadzie (z wyjątkiem miejscowych nowotworów podstawnokomórkowych skóry), leczone lub nieleczone, bez względu na obecność dowodów na miejscowy nawrót lub rozsianie ogólnoustrojowe ▪ Reakcje anafilaktyczne względem żywności/leków w wywiadzie ▪ Inna niż astma alergiczna przewlekła choroba płuc (POChP, przewlekle zapalenie oskrzeli) ▪ Klinicznie istotne nieprawidłowości wyniku EKG (12 odprowadzeń) w trakcie 1 wizyty skryningu ▪ Klinicznie istotne nieprawidłowości w wyniku badania RTG w trakcie skryninigu ▪ Zwiększony poziom przeciwciał IgE w osoczu z powodów innych niż alergia (np. w wyniku zakażenia pasożytniczego, zespołu hiperimmunoglobuliny E, zespołu Wiskott-Aldricha, lub aspergilozy oskrzelowo-płucnej) ▪ Istotne klinicznie schorzenia współistniejące lub stany kliniczne, które mogły zaburzać możliwość uzyskania wiarygodnych wyników w ramach badania (np. zakażenia, choroby hematologiczne, choroby wątroby, serca i nerek, choroba wieńcowa lub inne schorzenia sercowo-naczyniowe, udar, choroby gastrologiczne lub endokrynologiczne) w ciągu ostatniego roku ▪ Zakażenia dolnych lub górnych dróg oddechowych, lub zaostrzenie astmy w ciągu miesiąca poprzedzającego 1 wizytę w ramach skryningu ▪ Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, nie wynikające bezpośrednio z obecności astmy alergicznej, stwierdzone w trakcie 1 wizyty w ramach skryningu ▪ Palenie papierosów, lub historia palenia papierosów > 10 paczko-lat; osoby biorące udział w badaniu, które paliły wcześniej papierosy, musiały rzucić palenie na przynajmniej rok przed randomizacją ▪ Ciąża lub laktacja, lub brak wyrażenia zgody na akceptowaną metodę antykoncepcji w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę ▪ Stosowanie leków zabronionych w badaniu, lub wcześniejsze lecenie omalizumabem ▪ Każda osoba uznana potencjalnie za nierzetelną, lub wobec której zachodziło podejrzenie że nie będzie regularnie uczęszczać na zaplanowane w ramach badania wizyty ▪ Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie ▪ Brak możliwości wypełnienia i przestrzegania warunków badania określonych protokołem, w tym pacjenci których codzienny harmonogram uniemożliwiał regularne wypełnianie elektronicznego dziennika przy prowadzenie pomiarów PEF, spirometrii lub pobieranie próbek krwi			
Charakterystyka populacji^	Nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej dla podgrupy pacjentów z ciężką astmą			
Wyjściowe różnice między grupami	Nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej dla podgrupy pacjentów z ciężką astmą			
Przepływ chorych	Randomizacja	Ocena skuteczności klinicznej (pITT), n (%*)	Ocena bezpieczeństwa (mITT), n (%*)	Przedwczesne zakończenie leczenia, n (%*)
OMA + SoC	308	308 (100%)	310 (100,6%**)	11 (3,6%)
PBO + SoC	308	308 (100%)	299 (97,1%)	16 (5,2%)
Wyniki				

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Li 2020 (*publikacje Li 2016, Li 2020*), NCT01202903

Analiza skuteczności: OMA + SoC vs PBO + SoC, okres leczenia: 24 tygodnie:

- ACQ: ocena w grupie 100 vs 105 chorych, MD =-0,07 (SE: 0,08)
- AQLQ: ocena w grupie 83 vs 89 chorych, MD = 0,29 (SE: 0,14)

Uwagi

- W porównaniu pośrednim wykorzystano dane dla podgrupy badania – chorych z ciężką astmą n = 288, 145 vs 143 (OMA + SoC vs SoC), stanowiących odpowiednio 47,1% oraz 46,4% populacji ITT (n = 618, 308 vs 308), przedstawione w analizie post-hoc opisanej w publikacji *Li 2020*
- Ciężką astmę zdefiniowano przez wartość $FEV_1 \leq 65\%$ należnej oraz obecność przynajmniej jednego z poniższych czynników:
  - Dawka ICS ≥ 1000 µg
  - Przynajmniej 2 wybudzenia nocne w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania
  - Wynik ACQ > 1,5
- W obliczeniach porównania pośredniego wykorzystano informacje odnośnie ACQ oraz AQLQ (trzeci punkt końcowy prezentowany w badaniu w podgrupie chorych z ciężką astmą, globalna ocena astmy, nie był uwzględniany w porównaniu pośrednim)
- Błędy standardowe dla średnich różnic pomiędzy analizowanymi grupami w wyniku ACQ oraz AQLQ zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** część pacjentów przypisana do grupy kontrolnej otrzymała omyłkowo omalizumab – zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności po stronie placebo, natomiast w ocenie bezpieczeństwa – po stronie omalizumabu.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. 56
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. 56
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. 56
Tabela 4. Kryteria PICOS. 57
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania *ANDHI*, włączonego do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa benralizumabu. 68
Tabela 6. Przepływ pacjentów w ramach badania *ANDHI*. 69
Tabela 7. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych ocenianych w ramach badania *ANDHI* (ocena ROB2). 71
Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badania *ANDHI*. 75
Tabela 9. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w badaniu *ANDHI*. 78
Tabela 10. Ocena zgodności populacji badania *ANDHI* z łączną populacją programu lekowego. 81
Tabela 11. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby biorące udział w badaniu *ANDHI*. 89
Tabela 12. Zestawienie punktów końcowych oraz ich definicji w ocenianych badaniach 91
Tabela 13. Częstość AER w czasie 24 tyg. obserwacji; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 93
Tabela 14. Odsetek pacjentów z zaostrzeniem astmy w czasie 24 tyg. obserwacji; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 93
Tabela 15. Odsetek pacjentów z zaostrzeniem astmy w czasie 24 tyg. obserwacji – podgrupa chorych z początkową liczbą eozynofili ≥ 300/µl; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 94
Tabela 16. Zmiany wyniku kwestionariusza SGRQ, w kolejnych tygodniach leczenia; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 97
Tabela 17. Zmiany wyniku kwestionariusza SGRQ – podgrupa chorych z początkową liczbą eozynofili ≥ 300/µl; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 98
Tabela 18. Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy wg wyniku kwestionariusza SGRQ; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*). 101
Tabela 19. Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia, braku zmiany wg wyniku kwestionariusza SGRQ; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*). 101
Tabela 20. Zmiany wyniku kwestionariusza ACQ-6, w kolejnych tygodniach leczenia; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 103

Tabela 21. Zmiany wyniku kwestionariusza ACQ-6 – podgrupa chorych z początkową liczbą eozynofili ≥ 300/µl; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 104
Tabela 22. Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy wg wyniku kwestionariusza ACQ-6; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*). 107
Tabela 23. Zmiany wartości FEV_1, w kolejnych tygodniach leczenia; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 107
Tabela 24. Zmiany wartości FEV_1 – podgrupa chorych z początkową liczbą eozynofili ≥ 300/µl; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 108
Tabela 25. Zmiany wartości PEF mierzonego rano^ i wieczorem^, w kolejnych tygodniach leczenia; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (suplement do publikacji *Harrison 2020*). 111
Tabela 26. Uzyskanie poprawy wyniku skali CGI-C w EOT; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*). 112
Tabela 27. Uzyskanie poprawy wyniku skali PGI-C w EOT; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*). 112
Tabela 28. Uzyskanie poprawy wyniku skali CGI-C (bardzo duża poprawa, duża poprawa, minimalna poprawa) w kolejnych tygodniach badania *ANDHI*; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*). 113
Tabela 29. Uzyskanie poprawy wyniku skali PGI-C (bardzo duża poprawa, duża poprawa, minimalna poprawa) w kolejnych tygodniach badania *ANDHI*; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*). 114
Tabela 30. Najwyżej oceniane objawy lub zaburzenia we wstępnej ocenie skali PSIA; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*). 116
Tabela 31. Objawy i zaburzenia w skali PSIA raportowane na końcu okresu obserwacji; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020*). 117
Tabela 32. Zmiany wyniku kwestionariusza SNOT-22, w kolejnych tygodniach leczenia; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 119
Tabela 33. Uzyskanie klinicznie istotnej odpowiedzi na leczenie wg wyniku kwestionariusza SNOT-22 [MCID= -8,9]; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (doniesienie konferencyjne *Kreindler 2020*). 120
Tabela 34. Uzyskanie kompleksowej odpowiedzi na leczenie; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (doniesienie konferencyjne *Kreindler 2020*). 121
Tabela 35. Zdarzenia niepożądane; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 122
Tabela 36. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 123
Tabela 37. Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥ 5% pacjentów z grupy benralizumabu + SoC; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (*Harrison 2020* suplement). 124

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 38. Zdarzenia nadwrażliwości w trakcie leczenia; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020* oraz suplement). 125
Tabela 39. Charakterystyka metodyki badania rzeczywistej praktyki klinicznej *Padilla-Galo 2020*. 127
Tabela 40. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Padilla-Galo 2020*. 128
Tabela 41. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Padilla-Galo 2020*. 131
Tabela 42. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Padilla-Galo 2020* – podgrupy wyróżnione pod względem wcześniejszego stosowania leków biologicznych i obecności atopii. 133
Tabela 43. Ocena skuteczności benralizumabu w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Padilla-Galo 2020*. .. 135
Tabela 44. Ocena skuteczności benralizumabu w wybranych podgrupach w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Padilla-Galo 2020*. 138
Tabela 45. [redacted] 141
Tabela 46. [redacted] 143
Tabela 47. [redacted] 145
Tabela 48. [redacted] 147
Tabela 49. [redacted] 149
Tabela 50. [redacted] 150
Tabela 51. [redacted] 152
Tabela 52. [redacted] 153
Tabela 53. [redacted] 155

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 54. [redacted] 157
Tabela 55. [redacted] 158
Tabela 56. [redacted] 159
Tabela 57. [redacted] 161
Tabela 58. [redacted] 162
Tabela 59. [redacted] 163
Tabela 60. [redacted] 164
Tabela 61. [redacted] 165
Tabela 62. [redacted] 166
Tabela 63. [redacted] 167
Tabela 64. Charakterystyka metodyki badań *CALIMA, SIROCCO i ZONDA* włączonych do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa benralizumabu. 170
Tabela 65. Wynik oceny jakości badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* według skali Jadad. 172
Tabela 66 Ocena ryzyka błędu systematycznego dla najistotniejszych punktów końcowych w badaniach *CALIMA, SIROCCO i ZONDA*, BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC, przy użyciu narzędzia ROB 2. 172
Tabela 67. Przepływ pacjentów w badaniu *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 176
Tabela 68 Przepływ pacjentów w badaniu *SIROCCO* (*Bleecker 2016*). 178
Tabela 69 Przepływ pacjentów w badaniu *ZONDA* (*Nair 2017*). 180
Tabela 70. Kryteria selekcji pacjentów do badania *CALIMA* i *SIROCCO* (*FitzGerald 2016*, *Bleecker 2016*). 184
Tabela 71 Kryteria selekcji pacjentów do badania *ZONDA* (*Nair 2017* 187
Tabela 72 Charakterystyka populacji badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* w podziale na populację ogólną oraz populację pacjentów w wieku ≥ 18 lat przyjmującą wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz β_2-agonistów z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150/µl (*FitzGerald 2016*, *Bleecker 2016*, *Nair 2017*, *Goldman 2017*)..... 193

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 73 Charakterystyka populacji badań *CALIMA* i *SIROCCO* w podziale na populację z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl i < 300/µl (*FitzGerald 2016*, *Bleecker 2016*). 200
Tabela 74. Dane dotyczące wyjściowej charakterystyki połączonej populacji pacjentów z badań *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy otrzymywali wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działających β_2-agonistów oraz jakąkolwiek terapię badaną, niezależnie od przestrzegania protokołu badania (*Bleecker 2018*, *Mathur 2020*). 205
Tabela 75. Ocena zgodności populacji badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* z wnioskowanym programem lekowym 208
Tabela 76. Charakterystyka procedur stosowanych w badaniach *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* (*FitzGerald 2016*, *Bleecker 2016*, *Nair 2017*). 229
Tabela 77. Zestawienie punktów końcowych oraz ich definicji w ocenianych badaniach 232
Tabela 78. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*. 236
Tabela 79. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii oraz wyjściowego stosowania OCS, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Bleecker 2018*). 239
Tabela 80. Roczna częstość zaostrzeń astmy związanych z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją, badania *SIROCCO* oraz *ZONDA*. 240
Tabela 81. Odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem astmy po randomizacji, badanie *ZONDA*. 241
Tabela 82. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy, badanie *ZONDA*. 241
Tabela 83. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy związanego z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją, badanie *ZONDA*. 242
Tabela 84. Mediana dawki doustnych kortykosteroidów, badanie *ZONDA*. 242
Tabela 85. Określone zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów, badanie *ZONDA*. 244
Tabela 86. Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela. 245
Tabela 87. Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela, podgrupy wyróżnione względem wyjściowej eozynofilii oraz wyjściowego stosowania OCS, połączona analiza badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Bleecker 2018*). 248
Tabela 88. Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) mierzonej po podaniu leków rozkurczających oskrzela, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Mathur 2020*). 249
Tabela 89. Zmiana wartości natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) mierzonej po podaniu leków rozkurczających oskrzela, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Mathur 2020*). 250
Tabela 90. Zmiana natężonego przepływu wydechowego FEF_{25-75} mierzonego po podaniu leków rozkurczających oskrzela, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Mathur 2020*) 250
Tabela 91. Zmiana odwracalności obturacji, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Mathur 2020*). 251

Tabela 92. Zmiana szczytowego przepływu wydechowego PEF mierzonego rano, badanie *ZONDA* (doniesienie *Lugogo 2018*). 253
Tabela 93. Łączny wynik objawów astmy, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*. 253
Tabela 94. Łączny wynik objawów astmy w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowego stosowania OCS oraz wyjściowej eozynofilii, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA*. 255
Tabela 95. Ocena objawów astmy według kwestionariusza ACQ-6, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*. 256
Tabela 96. Ocena objawów astmy według kwestionariusza ACQ-6 w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowego stosowania OCS oraz wyjściowej eozynofilii, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA*. 258
Tabela 97. Ograniczenie aktywności oraz ocena zmęczenia, połączona populacja badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (publikacja *O'Quinn 2019*). 260
Tabela 98. Zużycie leków ratunkowych i odsetek nocy z przebudzeniami wymagającymi podania leczenia ratunkowego, połączona populacja badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (publikacja *O'Quinn 2019*). 262
Tabela 99. Ocena jakości życia według kwestionariusza AQLQ, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*. 264
Tabela 100. Jakiekolwiek AEs, badania *SIROCCO, CALIMA* oraz *ZONDA*. 267
Tabela 101. Jakiekolwiek AEs związane z leczeniem, badanie *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 269
Tabela 102. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, badania *SIROCCO, CALIMA*^ oraz *ZONDA*. 270
Tabela 103.Jakiekolwiek SAEs, badania *SIROCCO, CALIMA* oraz *ZONDA*. 271
Tabela 104. SAEs związane z leczeniem, badania *SIROCCO* i *CALIMA*. 273
Tabela 105. SAEs prowadzące do zakończenia leczenia, badania *CALIMA* i *ZONDA*. 274
Tabela 106. SAEs związane z pogorszeniem astmy, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*. 275
Tabela 107. AEs prowadzące do zgonu, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*. 276
Tabela 108. Reakcje w miejscu podania, dodatkowe dane z badań *SIROCCO* i *CALIMA* (*Goldman 2017*) i badanie *ZONDA* (*Nair 2017*). 277
Tabela 109 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością, badania *SIROCCO*, *CALIMA* i *ZONDA*. 279
Tabela 110. Wyszczególnione reakcje ogólnoustrojowe związane z nadwrażliwością, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*). 281
Tabela 111. Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością, uznane za powiązane z leczeniem, badanie *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 283
Tabela 112. Immunogenność, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 283
Tabela 113. Poszczególne AEs, odnotowane u ≥5% pacjentów^ w każdej z grup u pacjentów z eozynofilią ≥ 150 komórek/µl, dodatkowe dane z badań *SIROCCO* i *CALIMA* (*Goldman 2017*) oraz u ≥3% pacjentów w każdej z grup w badaniu *ZONDA* (*Nair 2017*). 286
Tabela 114. Poszczególne AEs, odnotowane u >3% pacjentów w każdej z grup^ w zależności od eozynofilii, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 291

Tabela 115. Poszczególne AEs, odnotowane u ≥3% pacjentów w każdej z grup u pacjentów, populacja bezpieczeństwa, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*). 300
Tabela 116. Poszczególne AEs odnotowane u >3% pacjentów w każdej z grup, badanie *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 301
Tabela 117. Poszczególne AEs odnotowane u >3% pacjentów w każdej z grup, badanie *SIROCCO* (*Bleecker 2016*). 301
Tabela 118 Charakterystyka metodyki badania *BORA* włączonych do oceny długookresowej efektywności i bezpieczeństwa benralizumabu. 306
Tabela 119. Kryteria selekcji pacjentów do badania *BORA* (*Busse 2018*)..... 309
Tabela 120. Przepływ pacjentów w badaniu *BORA* (*Busse 2018*). 310
Tabela 121. Przepływ pacjentów uwzględnionych w analizie *Bourdin 2019* w trakcie badania *BORA* (*Bourdin 2019*). 312
Tabela 122. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu *BORA* (*Busse 2018*). .. 312
Tabela 123. Wyjściowa charakterystyka pacjentów[&] uczestniczących w badaniu *CALIMA* lub *SIROCCO* z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl uwzględnionych w zintegrowanej analizie *FitzGerald 2019* (*FitzGerald 2019*). 315
Tabela 124 Charakterystyka procedur stosowanych w badaniu *BORA* (*Busse 2018*)..... 317
Tabela 125. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 319
Tabela 126. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzącej do wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 321
Tabela 127. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzącej do hospitalizacji, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 321
Tabela 128. Zmiany w FEV_1 po 48 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*). 322
Tabela 129. Zmiany w FEV_1 po 56 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*). 324
Tabela 130. Zmiany wyniku ACQ-6 po 48 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*). 325
Tabela 131. Zmiany wyniku ACQ-6 po 56 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*). 326
Tabela 132. Zmiany wyniku kwestionariusza AQLQ po 48 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*)..... 327
Tabela 133. Zmiany wyniku kwestionariusza AQLQ po 56 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*)..... 328

Tabela 134. Liczba oraz odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem dawki OCS w trakcie fazy wydłużonej *BORA* (publikacja *Bourdin 2019*). 330
Tabela 135. Jakiekolwiek AEs, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 332
Tabela 136. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 332
Tabela 137. Jakiekolwiek SAEs, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 333
Tabela 138. SAEs związane z leczeniem, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 333
Tabela 139. Poszczególne SAEs, odnotowane u >1% pacjentów w każdej z grup, badanie *BORA* (*Busse 2018*).. 333
Tabela 140. AEs prowadzące do zgonu, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 334
Tabela 141. Reakcje w miejscu podania, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 335
Tabela 142. Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością w opinii badacza, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 335
Tabela 143. Immunogenność benralizumabu, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 336
Tabela 144. Poszczególne AEs odnotowane u >5% pacjentów w każdej z grup, badanie *BORA* (*Busse 2018*)..... 337
Tabela 145. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019, Bourdin 2019*). 338
Tabela 146. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do wizyty na SOR lub hospitalizacji, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019, Bourdin 2019*). 339
Tabela 147. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*). 340
Tabela 148. Zmiany w FEV_1 w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*). 342
Tabela 149. Zmiany wyniku ACQ-6 w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*). 343
Tabela 150. Zmiany wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*). 344
Tabela 151. Ocena dawkowania OCS – 1,5-roczny okres zintegrowanej analizy badań *ZONDA* i *BORA* (*Bourdin 2019*). 345
Tabela 152. Jakiekolwiek AEs, *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019* 347
Tabela 153. Jakiekolwiek AEs, wyniki w podziale na okres badań pierwotnych i fazy wydłużonej, *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019*. 348
Tabela 154 AEs prowadzące do zakończenia leczenia, *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019*. 349

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 155. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, wyniki w podziale na okres badań pierwotnych i fazy wydłużonej, *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019*. 350
Tabela 156. Jakiekolwiek SAEs, *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019*..... 351
Tabela 157. Jakiekolwiek SAEs, wyniki w podziale na okres badań pierwotnych i fazy wydłużonej, *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019*..... 352
Tabela 158. SAEs związane z zakażeniami, *FitzGerald 2019*. 353
Tabela 159. Poszczególne SAEs, raportowane u ≥ 2 pacjentów w każdej z grup, *Bourdin 2019*. 353
Tabela 160. AEs prowadzące do zgonu, *FitzGerald 2019*. 354
Tabela 161. AEs prowadzące do zgonu, *FitzGerald 2019*. 355
Tabela 162. Reakcje w miejscu podania, *FitzGerald 2019*. 356
Tabela 163. AEs związane z nadwrażliwością, badanie *FitzGerald 2019*. 356
Tabela 164. Immunogenność benralizumabu, *FitzGerald 2019*. 357
Tabela 165. Poszczególne AEs raportowane u ≥ 5 pacjentów z wyjściową eozynofilią ≥ 150 komórek/µl w *Bourdin 2019* i u ≥ 5% pacjentów w *FitzGerald 2019*. 358
Tabela 166. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania efektywności klinicznej benralizumabu i omalizumabu. 365
Tabela 167. Opis poszczególnych faz badań włączonych do porównania efektywności klinicznej benralizumabu i omalizumabu 367
Tabela 168. Wynik oceny jakości badań włączonych do oceny porównania efektywności benralizumabu i omalizumab według skali Jadad..... 368
Tabela 169 Ocena ryzyka błędu systematycznego dla najistotniejszych punktów końcowych w badaniach *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *INNOVATE* i *QUALITX*. 369
Tabela 170. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu. 373
Tabela 171. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do porównania efektywności klinicznej benralizumabu i omalizumabu. 379
Tabela 172. Wyjściowa charakterystyka chorych w badaniach włączonych do porównania efektywności klinicznej benralizumabu i omalizumabu. 393
Tabela 173. Charakterystyka procedur medycznych, którym zostały poddane osoby badane w badaniach włączonych do porównania efektywności klinicznej benralizumabu i omalizumabu. 399
Tabela 174. Definicje zaostrzeń astmy w badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim (BEN vs OMA). 403
Tabela 175. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AER; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem. 403

Tabela 176. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AER; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem. 404
Tabela 177. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AER, dane po stronie benralizumabu dla populacji spełniającej kryteria leczenia omalizumabem, ogółem oraz w podgrupie pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (publikacja *Chipps 2018*), dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem. 405
Tabela 178. Wyniki porównania pośredniego dla oceny AER wymagających hospitalizacji; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem. 406
Tabela 179. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian FEV_1; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem. 407
Tabela 180. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian FEV_1; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem. 407
Tabela 181. Wyniki porównania pośredniego dla oceny FEV_1 przed podaniem leków rozkurczających oskrzela, dane po stronie benralizumabu dla populacji spełniającej kryteria leczenia omalizumabem, ogółem oraz w podgrupie pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (publikacja *Chipps 2018*), dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem. 408
Tabela 182. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian wyniku ACQ; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem. 409
Tabela 183. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian wyniku ACQ; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem. 410
Tabela 184. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ACQ, dane po stronie benralizumabu dla populacji spełniającej kryteria leczenia omalizumabem, ogółem oraz w podgrupie pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (publikacja *Chipps 2018*), dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem. 411
Tabela 185. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian wyniku kwestionariusza AQLQ; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem. 412
Tabela 186. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian wyniku kwestionariusza AQLQ, dane po stronie benralizumabu dla populacji spełniającej kryteria leczenia omalizumabem, ogółem oraz w podgrupie pacjentów z wyjściową eozynofilią < 300 komórek/µl (publikacja *Chipps 2018*), dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem. 412

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 187. Wyniki porównania pośredniego dla oceny procentowej zmiany dawki OCS; dane po stronie benralizumabu dla populacji z wyjściową eozynofilią ≥ 150 do < 350 komórek/µl, otrzymującej wyjściowo OCS, dane po stronie omalizumabu dla populacji ogółem. 414
Tabela 188. Wyniki porównania pośredniego dla oceny prawdopodobieństwa zakończenia terapii OCS; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań. 415
Tabela 189. Wyniki porównania pośredniego dla oceny jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań. 416
Tabela 190. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs); benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań. 417
Tabela 191. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań. 417
Tabela 192. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań. 418
Tabela 193. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zdarzeń niepożądanych skutkujących zakończeniem leczenia; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań. 419
Tabela 194. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia bólu głowy; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań. 419
Tabela 195. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia zapalenia gardła; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań. 420
Tabela 196. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; benralizumab vs omalizumab, populacje ogólne badań. 421
Tabela 197. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych benralizumabem (*ChPL Fasenra 2020*). 422
Tabela 198. Badania w toku oceniające benralizumab w terapii ciężkiej astmy eozynofilowej. 426
Tabela 199 Charakterystyka populacji badań *CALIMA*, *SIROCCO* i *ZONDA* w podziale na populację ogólną oraz populację przyjmującą wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz β_2-agonistów z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300/µl i < 300/µl (*FitzGerald 2016*, *Bleecker 2016*, *Nair 2017*) 483
Tabela 200 Charakterystyka populacji badania *BORA* (*Busse 2018*)..... 486
Tabela 201 Dane dotyczące wyjściowej charakterystyki połączonej populacji pacjentów z badań *CALIMA* i *SIROCCO*, którzy otrzymywali wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz długodziałających β2-agonistów oraz jakąkolwiek terapię badaną, niezależnie od przestrzegania protokołu badania (*Bleecker 2018*).488
Tabela 202. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*..... 490
Tabela 203. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii oraz wyjściowego stosowania OCS, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA* (*Bleecker 2018*). 490

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 204. Roczna częstość zaostrzeń astmy związanych z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją, badania *SIROCCO* oraz *ZONDA*. 491
Tabela 205. Odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem astmy po randomizacji, badanie *ZONDA*..... 491
Tabela 206. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy, badanie *ZONDA*..... 491
Tabela 207. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy związanego z wizytą na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacją, badanie *ZONDA*. 492
Tabela 208. Mediana dawki doustnych kortykosteroidów, badanie *ZONDA*. 492
Tabela 209. Określone zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów, badanie *ZONDA*. 492
Tabela 210. Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela. 493
Tabela 211. Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela. 494
Tabela 212. Łączny wynik objawów astmy, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*. 495
Tabela 213. Łączny wynik objawów astmy w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowego stosowania OCS oraz wyjściowej eozynofilii, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA*. 495
Tabela 214. Ocena objawów astmy według kwestionariusza ACQ-6, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*... 496
Tabela 215. Ocena objawów astmy według kwestionariusza ACQ-6 w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowego stosowania OCS oraz wyjściowej eozynofilii, badania *SIROCCO* oraz *CALIMA*..... 497
Tabela 216. Ograniczenie aktywności oraz ocena zmęczenia, połączona populacja badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (publikacja *O'Quinn 2019*)..... 497
Tabela 217. Zużycie leków ratunkowych i odsetek nocy z przebudzeniami wymagającymi podania leczenia ratunkowego, połączona populacja badań *SIROCCO* oraz *CALIMA* (publikacja *O'Quinn 2019*). 498
Tabela 218. Ocena jakości życia według kwestionariusza AQLQ, badania *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *ZONDA*. 499
Tabela 219. Jakiekolwiek AEs, populacja bezpieczeństwa, pacjenci z liczbą eozynofili < 300 kom/µl i ≥ 300 kom/µl, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 499
Tabela 220. Poszczególne AEs, odnotowane u >3% pacjentów w każdej z grup, populacja bezpieczeństwa, pacjenci z liczbą eozynofili < 300 kom/µl i ≥ 300 kom/µl, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 500
Tabela 221. Jakiekolwiek AEs, raportowane u pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*). 508
Tabela 222. Poszczególne AEs, odnotowane u >3% pacjentów w każdej z grup u pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*). 508
Tabela 223. Jakiekolwiek AEs związane z leczeniem, badanie *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 509
Tabela 224. Jakiekolwiek AE prowadzące do zakończenia leczenia, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 510

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 225. Jakiekolwiek AE prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*). 510
Tabela 226. Ciężkie zdarzenia niepożądane, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 510
Tabela 227. Ciężkie zdarzenia niepożądane, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*). 511
Tabela 228. SAEs związane z leczeniem, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*)..... 511
Tabela 229. SAEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 511
Tabela 230. SAEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*). 512
Tabela 231. AEs prowadzące do zgonu, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*)..... 512
Tabela 232. SAEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*). 512
Tabela 233. Reakcje w miejscu podania, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 513
Tabela 234. Reakcje w miejscu podania, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*). 513
Tabela 235. AEs związane z nadwrażliwością ogółem, badanie *SIROCCO* (*Bleecker 2016*). 513
Tabela 236. AEs związane z nadwrażliwością w opinii badacza (*causally related*), badanie *SIROCCO* (*Bleecker 2016*). 514
Tabela 237. AEs związane z nadwrażliwością, powiązane z leczeniem, badanie *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 514
Tabela 238. AEs związane z nadwrażliwością, badanie *ZONDA* (*Nair 2017*). 515
Tabela 239. Immunogenność, badania *SIROCCO* (*Bleecker 2016*) i *CALIMA* (*FitzGerald 2016*). 515
Tabela 240. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 517
Tabela 241. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzącej do wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 517
Tabela 242. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzącej do hospitalizacji, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 518
Tabela 243. Zmiany w FEV_1 po 48 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*). 518
Tabela 244. Zmiany w FEV_1 po 56 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*). 519
Tabela 245. Zmiany wyniku ACQ-6 po 48 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*). 519
Tabela 246. Zmiany wyniku ACQ-6 po 56 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*). 520
Tabela 247. Zmiany wyniku kwestionariusza AQLQ po 48 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*). 520
Tabela 248. Zmiany wyniku kwestionariusza AQLQ po 56 tygodniach leczenia, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; badanie *BORA* (*Busse 2018*). 521

Tabela 249. Liczba oraz odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem dawki OCS w trakcie fazy wydłużonej *BORA* (publikacja *Bourdin 2019*). 522
Tabela 250. Jakiekolwiek AEs oraz poszczególne AEs odnotowane u >5% pacjentów w każdej z grup, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 523
Tabela 251. Jakiekolwiek AEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 523
Tabela 252. Poszczególne SAEs, odnotowane u >1% pacjentów w każdej z grup, badanie *BORA* (*Busse 2018*). . 523
Tabela 253. SAEs związane z leczeniem, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 524
Tabela 254. AEs prowadzące do zgonu, badanie *BORA.* 524
Tabela 255. Reakcje w miejscu podania, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 524
Tabela 256. Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 525
Tabela 257. Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością w opinii badacza, badanie *BORA* (*Busse 2018*). 525
Tabela 258. Immunogenność benralizumabu, badanie *BORA*. 526
Tabela 259. Roczna częstość zaostrzeń astmy w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019, Bourdin 2019*). 527
Tabela 260. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do wizyty na SOR lub hospitalizacji, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019, Bourdin 2019*). 527
Tabela 261. Roczna częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji, w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*). 528
Tabela 262. Zmiany w FEV_1 w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*). 528
Tabela 263. Zmiany wyniku ACQ-6 w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*). 529
Tabela 264. Zmiany wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ w podgrupach chorych z określonym poziomem wyjściowej eozynofilii; zintegrowana analiza badań *SIROCCO*, *CALIMA* oraz *BORA* (*FitzGerald 2019*). 529
Tabela 265. Ocena dawkowania OCS – 1,5-roczny okres zintegrowanej analizy badań *ZONDA* i *BORA* (*Bourdin 2019*). 530
Tabela 266. AEs ogółem i raportowane u ≥ 5 pacjentów otrzymujących benralizumab, z wyjściową liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *Bourdin 2019.* 530
Tabela 267. Jakiekolwiek AEs, raportowane u pacjentów otrzymujących benralizumab, z wyjściową liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *Bourdin 2019.* 531

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 268. AEs ogółem i raportowane u ≥ 5% pacjentów otrzymujących benralizumab, badanie *FitzGerald 2019.* 531
Tabela 269. Jakiekolwiek AEs, raportowane u pacjentów otrzymujących benralizumab, badanie *FitzGerald 2019.* 532
Tabela 270 AEs prowadzące do zakończenia leczenia, raportowane u pacjentów otrzymujących benralizumab, z wyjściową liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *Bourdin 2019.* 532
Tabela 271. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *Bourdin 2019.* 532
Tabela 272 Jakiekolwiek AEs, prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *FitzGerald 2019.* 533
Tabela 273. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, badanie *FitzGerald 2019.* 533
Tabela 274. Poszczególne SAEs, raportowane u ≥ 2 pacjentów w każdej z grup, otrzymujących benralizumab, z wyjściową liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *Bourdin 2019.* 533
Tabela 275. Jakiekolwiek SAEs, raportowane u pacjentów otrzymujących benralizumab z wyjściową liczbą eozynofili ≥ 150 kom/µl, badanie *Bourdin 2019.* 534
Tabela 276. Poszczególne SAEs, raportowane u ≥ 1% pacjentów otrzymujących benralizumab, badanie *FitzGerald 2019.* 534
Tabela 277. Jakiekolwiek SAEs, badanie *FitzGerald 2019.* 535
Tabela 278. SAEs powiązane z zakażeniami, badanie *FitzGerald 2019.* 535
Tabela 279. AEs prowadzące do zgonu, badanie *FitzGerald 2019.* 536
Tabela 280. AEs prowadzące do zgonu, badanie *FitzGerald 2019.* 536
Tabela 281. AEs prowadzące do zgonu, badanie *FitzGerald 2019.* 536
Tabela 282 Ogólnoustrojowe reakcje związane z nadwrażliwością, badanie *Bourdin 2019.* 537
Tabela 283. AEs związane z nadwrażliwością, badanie *FitzGerald 2019.* 537
Tabela 284. Immunogenność benralizumabu, badanie *FitzGerald 2019.* 538
Tabela 285. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2. 539
Tabela 286. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2. 541
Tabela 287. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. 541
Tabela 288. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. 542
Tabela 289. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2. 543
Tabela 290. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2. 543

Tabela 291. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. 543
Tabela 292. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. 544
Tabela 293. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. 544
Tabela 294. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*). 545
Tabela 295. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za *Niewada 2011*). 546
Tabela 296. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*) 549
Tabela 297 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania rocznej częstości zaostrzeń astmy w badaniu *CALIMA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*FitzGerald 2016*). 560
Tabela 298 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania zmiany wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela w badaniu *CALIMA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*FitzGerald 2016*). 562
Tabela 299 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania łącznego wyniku oceny objawów astmy w badaniu *CALIMA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*FitzGerald 2016*).. 564
Tabela 300 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa w badaniu *CALIMA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*FitzGerald 2016*). 567
Tabela 301 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania rocznej częstości zaostrzeń astmy w badaniu *SIROCCO*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Bleecker 2016*)..... 569
Tabela 302 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania zmiany wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela w badaniu *SIROCCO*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Bleecker 2016*)..... 571
Tabela 303 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania łącznego wyniku oceny objawów astmy w badaniu *SIROCCO*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Bleecker 2016*).. 573
Tabela 304 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa w badaniu *SIROCCO*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Bleecker 2016*). 575
Tabela 305 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania rocznej częstości zaostrzeń astmy w badaniu *ZONDA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Nair 2017*). 577
Tabela 306 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania zmiany wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela w badaniu *ZONDA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Nair 2017*) 579
Tabela 307 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania łącznego wyniku oceny objawów astmy w badaniu *ZONDA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Nair 2017*)..... 581
Tabela 308 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do porównania zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów w badaniu *ZONDA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Nair 2017*). 583

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Tabela 309 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa w badaniu *ZONDA*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC (*Nair 2017*). 585
Tabela 310 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB 2 w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa w badaniu *ANDHI*; BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC. 587
Tabela 311. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *Chanez 2010* w narzędziu ROB 2 – ocena bezpieczeństwa (jakiekolwiek AEs). 589
Tabela 312. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *ETOPA* w narzędziu ROB 2 - roczna częstość zaostrzeń astmy (*Ayres 2004*, *Niven 2008*). 591
Tabela 313. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *ETOPA* w narzędziu ROB 2 - wynik w formularzu AQLQ (*Ayres 2004*, *Niven 2008*) 594
Tabela 314. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EXALT* w narzędziu ROB 2 - roczna częstość zaostrzeń astmy (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*). 596
Tabela 315. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EXALT* w narzędziu ROB 2 - zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*). 599
Tabela 316. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EXALT* w narzędziu ROB 2 – wynik w kwestionariuszu ACQ (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*). 601
Tabela 317. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EXALT* w narzędziu ROB 2 – zużycie OCS (*Siergiejko 2011*). 604
Tabela 318. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EXTRA* w narzędziu ROB 2 – wynik w kwestionariuszu AQLQ (*Hanania 2011*) 606
Tabela 319. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *INNOVATE* w narzędziu ROB 2 - roczna częstość zaostrzeń astmy (*Humbert 2005*). 608
Tabela 320. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *INNOVATE* w narzędziu ROB 2 – wynik w kwestionariuszu AQLQ (*Humbert 2005*). 611
Tabela 321 Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *QUALITX* w narzędziu ROB 2 – zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) przed podaniem leków rozkurczających oskrzela (*Rubin 2012*). 613
Tabela 322. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *QUALITX* w narzędziu ROB 2 – wynik w formularzu AQLQ (*Rubin 2012*). 615
Tabela 323 Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *Li 2020* w narzędziu ROB 2 – wynik w formularzu ACQ (*Li 2020*). 617
Tabela 324 Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *Li 2020* w narzędziu ROB 2 – wynik w formularzu AQLQ (*Li 2020*). 619

Tabela 325. [redacted] 622
Tabela 326. [redacted] 628
Tabela 327. [redacted] 633
Tabela 328. [redacted] 634
Tabela 329. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. 659
Tabela 330. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. 659
Tabela 331. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. 659
Tabela 332. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (omalizumab) w bazie MEDLINE przez PubMed. 659
Tabela 333. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (omalizumab) w bazie Embase przez Elsevier. 660
Tabela 334. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (omalizumab) w bazie Cochrane. 660
Tabela 335. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *ANDHI*. 661
Tabela 336. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *CALIMA*. 667
Tabela 337. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *SIROCCO*. 675
Tabela 338. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *ZONDA*. 683
Tabela 339. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *BORA*. 689
Tabela 340. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Padilla-Galo 2020*. 695
Tabela 341. Charakterystyka (*critical appraisal*) analizy zintegrowanej prób *SIROCCO*, *CALIMA, ZONDA* i *BORA* (badania *Bourdin 2019* i *FitzGerald 2019*). 697
Tabela 342. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Chanez 2010*. 704
Tabela 343. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *ETOPA*. 706
Tabela 344. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *EXALT*. 708
Tabela 345. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *EXTRA*. 711
Tabela 346. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *INNOVATE*. 714
Tabela 347. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *QUALITX*. 717
Tabela 348. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Li 2020*. 719

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Fasnera® (benralizumab)	w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych. 67
Wykres 2. Podsumowanie wyników oceny ROB2 dla punktów końcowych ocenianych w ramach badania *ANDHI*. 73
Wykres 3. Stosunek częstości (*rate ratio*) dla AER w wyróżnionych podgrupach; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 96
Wykres 4. Średnie różnice wyniku kwestionariusza SGRQ w wyróżnionych podgrupach; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 100
Wykres 5. Średnie różnice wyniku kwestionariusza ACQ-6 w wyróżnionych podgrupach; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 106
Wykres 6. Średnie różnice wartości FEV_1 w wyróżnionych podgrupach; benralizumab + SoC vs placebo + SoC ; badanie *ANDHI* (publikacja *Harrison 2020*). 110
Wykres 7 Przepływ pacjentów między badaniami *SIROCCO*, *CALIMA*, *ZONDA*, *BORA* i *MELTEMI* (*Busse 2018*). . 305
Wykres 8. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla omalizumabu. ... 644

Piśmiennictwo

AOTMiT 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/

AKL Nucala 2016 Analiza kliniczna do zlecenia nr 192/2016, dostępna online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4752-192-2016-zlc
Data ostatniego dostępu: 28 stycznia 2020 r.

Ando 2020 Ando K, Tanaka A, Sagara H. Comparative efficacy and safety of dupilumab and benralizumab in patients with inadequately controlled asthma: A systematic review. Int J Mol Sci 2020; 21(3)

APD Fasenra 2021 Analiza Problemu Decyzyjnego: Fasenra® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [redacted]. Kraków 2021

ATS 2009 SE - St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Available at: http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionaires/sgrq.php.
Dostępne on-line pod adresem: http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/SGRQ%20Manual%20June%202009.pdf. Data ostatniego dostępu: 17.02.2016 r.

Austin 2016 Austin D, Pouliquen I, Keene O, Yancey S. Blood eosinophil dose response to oral corticosteroids in a population of patients with severe asthma. European Respiratory Journal. 2016;48(suppl 60). doi:10.1183/13993003.congress-2016.PA1110

Ayres 2004 Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy. 2004;59(7):701-708.

Bleecker 2016 Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkstrom V, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10056):2115-2127

Bleecker 2018 Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, Goldman M, Newbold P, Zangrilli JG. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. Eur Respir J 2018; 52(4).

Bourdin 2019 Bourdin A, Shaw D, Menzies-Gow A, FitzGerald JM, Bleecker ER, Busse WW, Ferguson GT, Brooks L, Barker P, Gil EG, Martin UJ. Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of benralizumab for severe asthma. J Asthma 2019:1-9.

Bourdin 2020 Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, Xu X. Matching-adjusted comparison of oral corticosteroid reduction in asthma: Systematic review of biologics. Clin Exp Allergy 2020; 50(4):442-452

Bousquet 2011 Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. Allergy. 2011;66(5):671-678.

Bradburn 2007 Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.

Bucher 1997 Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50(6): 683-91.

Busse 2018	Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, Olsson RF, Martin UJ, Goldman M. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. Lancet Respir Med 2019; 7(1):46-59.
Caminati 2019	Caminati M, Bagnasco D, Vaia R, Senna G. New horizons for the treatment of severe, eosinophilic asthma: Benralizumab, a novel precision biologic. Biol Targets Ther 2019; 13:89-95
Canonica 2020	Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Louis R, Cosio BG, Lugogo NL, Mohan A, Burden A, Mcdermott L, Garcia Gil E, Zangrilli JG. Benralizumab efficacy for severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis: Results from the phase IIIb ANDHI trial Allergy. 2020;75(S109):100-119. doi:https://doi.org/10.1111/all.14505
Chanez 2010	Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, de Lara MT, Blanco P, Moreau JF, Robinson P, Bourdeix I, Trunet P, Le Gros V, Humbert M, Molimard M. Omalizumab-induced decrease of FcξRI expression in patients with severe allergic asthma. Respir Med 2010; 104(11):1608-1617
Chipps 2018	Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 120(5):504-511.e4
ChPL Fasenra 2020	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasenra (benralizumab) z dn. 18.08.2020 r. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_pl.pdf Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
Cook 1997	Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.
Daugherty 2018	Daugherty J, Lin X, Baxter R, Suruki R, Bradford E. The impact of long-term systemic glucocorticoid use in severe asthma: a UK retrospective cohort analysis. J Asthma. 2018;55(6):651–8.
Edris 2019	Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: A systematic review and network meta-analysis. Respir Res 2019; 20(1)
Edwards 2009	Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. Int J Clin Pract. 2009;63(6):841-54
EMA 2015	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. 22 October 2015, CHMP/EWP/2922/01 Rev.1. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthmalData ostatniego dostępu: 17.01.2021 r.
EMA 2021	What are the risks associated with Fasenra? Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenra Data ostatniego dostępu: 25.01.2021 r.
EudraVigilance 2021	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: http://www.adrreports.eu/pl/search.html# Data ostatniego dostępu: 25.01.2021 r.
FDA 2017	Drug Trials Snapshots: FASENRA. Dostęp online pod adresem: https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-fasenra Data ostatniego dostępu: 25.01.2021 r.
FDA 2019	April-June 2019. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-

faers/april-june-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event

Data ostatniego dostępu: 25.01.2021 r.

FDA 2019a HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. FASENRA. Dostęp online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761070s005lbl.pdf

Data ostatniego dostępu: 25.01.2021 r.

FDA 2021 FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis

Data ostatniego dostępu: 25.01.2021 r.

FitzGerald 2016 FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10056):2128-2141

FitzGerald 2018 FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, Newbold P, Goldman M. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. Lancet Respir Med 2018; 6(1):51-64

FitzGerald 2019 FitzGerald JM, Bleecker ER, Bourdin A, Busse WW, Ferguson GT, Brooks L, Barker P, Martin UJ. Two-year integrated efficacy and safety analysis of benralizumab in severe asthma. J Asthma Allerg 2019; 12:401-413

Gartlehner 2008 Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008; 24(2):170-7

GINA 2020 Global Inititative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020.

Glenny 2005 Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess. 2005; 9(26):1-134.

Goldman 2017 Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. Curr Med Res Opin 2017; 33(9):1605-1613

Hanania 2011 Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. Ann Intern Med. 2011;154(9):573-582.

Hanania 2013 Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187(8):804-811

Harrison 2020 Harrison T W, Chanez P, Menzella F, Canonica G W, Louis R, Cosio B G, Lugogo N L, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli J G. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Respir Med 2020

Higgins 2020 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Hillas 2020 Hillas G, Fouka E, Papaioannou AI. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. Expert Rev Respir Med 2020; 14(4):353-365

Humbert 2005 Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hubert J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgecock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005;60(3):309-316.

Humbert 2008 Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. Allergy. 2008;63(5):592-596.

Jadad 1996 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.

Jones 1991 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. Respir. Med. 1991; 85: 25–31.

Jones 2005 Jones PW. St. George's Respiratory Questionaire: MCID. COPD 2005;2:75-79.

Juniper 1992 Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. Thorax. 1992;47(2):76-83.

Juniper 1994 Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. J Clin Epidemiol. 1994;47(1):81-87. doi:10.1016/0895-4356(94)90036-1

Juniper 1999 Juniper E, Guyatt G, Cox F, Ferrie P, King D. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. Eur Respir J. 1999;14(1):32-38.

Juniper 1999a Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. Chest. 1999;115:1265-70.

Juniper 1999b Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. European Respir J. 1999;14:902-7.

Juniper 2006 Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med. 2006; 100(4):616-21.

Kreindler 2020 Kreindler J, Chanez P, Bourdin A, Burden A, Gil EG. P208 COMPREHENSIVE RESPONSE TO BENRALIZUMAB BY PATIENTS WITH NASAL POLYPOSIS AND SEVERE, EOSINOPHILIC ASTHMA. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2020;125(5):S29. doi:10.1016/j.anai.2020.08.105

Kroes 2020 Kroes J A, Zielhuis S W, van Roon E N, Ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. Biochem Pharmacol 2020; 179:113978

Kuźniar 2000 Kuźniar T, Patkowski J. Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego jako narzędzie oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego. Pol. Arch. Med. Wewn. 2000; 104: 401–412.

Li 2016 Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, Humphries M, Zhong N. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. Allergy Asthma Immunol Res 2016; 8(4):319-328

Li 2020 Li J, Wang C, Liu C, Kang J, Kong L, Huang Y, Liu S, Huang M, Wang L, Fogel R, Jaumont X, Yang J, Zhong N. Efficacy predictors of omalizumab in Chinese patients with moderate-to-severe allergic asthma: Findings from a post-hoc analysis of a randomised phase III study. World Allergy Organization Journal 2020

Liberati 2009	Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al.The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.Ann Intern Med. 2009;151:W-65–W-94.
Lugogo 2018	Lugogo N, Kline J n., Hirsch I, Goldman M, Zangrilli J g., Trudo F. Benralizumab Improves Morning Peak Expiratory Flow While Reducing Oral Corticosteroid Dosages for Patients with Severe, Uncontrolled Asthma in the ZONDA Phase III Trial. In: A101. MECHANISMS AND CLINICAL FEATURES OF SEVERE ASTHMA. American Thoracic Society International Conference Abstracts. American Thoracic Society; 2018:A2488-A2488. doi:10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A2488
Mahdavian 2019	Mahdavian M, Mallay SA, Asghari S, Voduc N, Pike JC. Effect of benralizumab on asthma exacerbation rates in patients with severe asthma: Systematic review and meta-analysis. Can J Respir Crit Care Sleep Med 2019
Maselli 2018	Maselli DJ, Rogers L, Peters JI. Benralizumab, an add-on treatment for severe eosinophilic asthma: evaluation of exacerbations, emergency department visits, lung function, and oral corticosteroid use. Ther Clin Risk Manag 2018; 14:2059-2068
Mathur 2020	Mathur SK, Modena BD, Coumou H, Barker P, Kreindler JL, Zangrilli JG. Postbronchodilator lung function improvements with benralizumab for patients with severe asthma. Allergy 2020; 75(6):1507-1510
Menzella 2019	Menzella F, Biava M, Bagnasco D, Galeone C, Simonazzi A, Ruggiero P, Facciolongo N. Efficacy and steroid-sparing effect of benralizumab: Has it an advantage over its competitors?. Drugs Context 2019; 8
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269.
MZ 08/01/2021	ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Nair 2017	Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med 2017; 376(25):2448-2458
NICE 2015	Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2.
Niewada 2011	Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
Niven 2008	Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. Respir Med. 2008;102(10):1371-1378.
O'Quinn 2019	O'Quinn S, Xu X, Hirsch I. Daily patient-reported health status assessment improvements with benralizumab for patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. J Asthma Allergy 2019; 12:21-33.
Padilla-Galo 2020	Padilla-Galo A, Levy-Abitbol R, Olveira C, Valencia Azcona B, Pérez Morales M, Rivas-Ruiz F, Tortajada-Goitia B, Moya-Carmona I, Levy-Naon A. Real-life experience with benralizumab during 6 months. BMC Pulm Med 2020; 20(1):184
Pavord 2012	Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England). 2012;380(9842):651-659.

PRAC 2019 Agenda PRAC draft. Agenda meeting 8-11 april 2019. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-april-2019_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 25.01.2021 r.

PRAC 2019a Agenda PRAC draft. Agenda meeting 12-15 march 2019. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-12-15-march-2019_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 25.01.2021 r.

Prazma 2019 Prazma CM, Bel EH, Price RG, Bradford ES, Albers FC, Yancey SW. Oral corticosteroid dose changes and impact on peripheral blood eosinophil counts in patients with severe eosinophilic asthma: a post hoc analysis. Respiratory Research. 2019;20(1):83. doi:10.1186/s12931-019-1056-4

PTA 2019 Polskie Towarzystwo Alergologiczne. Kupczyk M, Bartuzi Z, Bodzenta-Łukaszyk A, Kulus M, Kuna P, Kupryś-Lipińska I, Mazurek H. Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difcult-to-control bronchial asthma. Adv Dermatol Allergol 2019; XXXVI (2): 147–157.

Data ostatniego dostępu: 01.09.2020 r.

Rubin 2012 Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). J Asthma 2012; 49(3):288-293

Shea 2017 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Dostępne on-line pod adresem: https://amstar.ca/index.php

Siergiejko 2011 Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut R. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. Current medical research and opinion. 2011;27(11):2223-2228.

Sterne 2019 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.

Świerczyńska-Kępa 2020 Świerczyńska Kępa. Astma. Rozdział C: Choroby dróg oddechowych. W: Interna Szczeklika. Pod redakcją P. Gajewski. Interna Szczeklika 2020. Dostęp elektroniczny.

Tian 2018 Tian BP, Zhang GS, Lou J, Zhou HB, Cui W. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Asthma 2018; 55(9):956-965

URPL 2021 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0

Data ostatniego dostępu: 25.01.2021 r.

Walsh 2018 Walsh GM. Recent developments in the use of biologics targeting IL-5, IL-4, or IL-13 in severe refractory asthma. Expert Rev Respir Med 2018; 12(11):957-963

Walsh 2020 Walsh G M. Anti-IL-5 monoclonal antibodies for the treatment of asthma: an update. Expert Opin Biol Ther 2020; 20(10):1237-1244

Walsh 2020a	Walsh GM. Anti-IL-5 monoclonal antibodies for the treatment of asthma: an update. Expert Opin Biol Ther 2020:1-7
Wells 2015	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
WHO-UMC 2021	VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. http://www.vigiaccess.org/ Data ostatniego dostępu: 25.01.2021 r.
Wyrwich 2011	Wyrwich KW, Khan SA, Navaratnam P, Nolte H, Gates DF. Validation and agreement across four versions of the asthma control questionnaire in patients with persistent asthma. Respiratory Medicine. 2011;105(5):698-712. doi:10.1016/j.rmed.2010.11.004