

AESTIMO

Analiza Kliniczna

Fasenra[®] (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości
z zapaleniem naczyń (EGPA)

Wersja 1.0
Kraków 2024

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 31 lipca 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	14
ANALIZA KLINICZNA	29
1 Cel opracowania.....	30
2 Metodyka	30
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	30
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	31
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	31
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych	33
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	35
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	35
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	35
2.2 Ocena bezpieczeństwa	36
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	36
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	36
2.5 Analiza statystyczna.....	36
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	38
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	45
5 Benralizumab vs mepolizumab – badanie z randomizacją <i>MANDARA</i>	47
5.1 Opis metodyki włączonych badań	47
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	51
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	51
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	54
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	56
5.4 Skuteczność kliniczna.....	60
5.4.1 Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu	60
5.4.1.1 Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu – ocena w podgrupach	61
5.4.2 Całkowita remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu	62
5.4.3 Trwała remisja EGPA i trwała całkowita remisja EGPA	63
5.4.4 Remisja EGPA w 24. tygodniu i utrzymująca się do 52. tygodnia	63
5.4.5 Łączne zliczone trwanie remisji EGPA	64

5.4.6	Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu – porównanie z historycznymi grupami placebo i mepolizumabu z badania RCT <i>MIRRA</i>	65
5.4.1	BVAS (<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>)	66
5.4.1.1	BVAS = 0 – składowa remisji w 36. i 48. tygodniu	66
5.4.1.2	Łączne zliczone trwanie BVAS = 0	66
5.4.1.3	Zmiana punktacji BVAS	67
5.4.2	Dawka doustnych glikokortykosteroidów	67
5.4.2.1	Dawka doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie – składowa remisji w 36. i 48. tygodniu	68
5.4.2.2	Łączne trwanie dawkowanie doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie	68
5.4.2.3	Dzienna dawka doustnych GKS między 48., a 52. tygodniem	69
5.4.2.3.1	Całkowite zaprzestanie stosowania doustnych glikokortykosteroidów między 48., a 52. tygodniem – ocena w podgrupach	72
5.4.2.4	Trwałe zmniejszenie lub zaprzestanie stosowania doustnych GKS (w 40. tygodniu i utrzymujące się do 52. tygodnia)	73
5.4.2.5	Redukcja dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów w 32. i 52. tygodniu	74
5.4.1	Nawroty EGPA	74
5.4.1.1	Roczna częstość nawrotów (ARR)	75
5.4.1.2	Ciężkie (<i>major</i>) nawroty EGPA	75
5.4.1.3	Roczna częstość ciężkich nawrotów EGPA	76
5.4.2	Zmniejszenie liczby eozynofili we krwi	76
5.4.2.1	Zmniejszenie liczby eozynofili we krwi do ≤ 30 komórek/ μ l w poszczególnych punktach czasowych	77
5.4.2.1	Zmniejszenie liczby eozynofili we krwi o $\geq 90\%$ w poszczególnych punktach badania	78
5.4.2.2	Zmniejszenie liczby eozynofili we krwi do < 150 komórek/ μ l w poszczególnych punktach czasowych badania	79
5.4.3	Korzyść kliniczna	80
5.4.4	Odpowiedź całkowita	81
5.4.5	Ocena stopnia nasilenia choroby przez pacjenta PGIS	82
5.4.6	Ocena obciążenia chorobą z perspektywy pacjenta	83
5.4.7	Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	84
5.4.8	Zmiana należnej wartości ppFEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	84
5.4.1	Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6	84

5.4.2	Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36.....	85
5.4.3	Kwestionariusz SNOT-22 (<i>Sino-Nasal Outcome Test 22</i>)	86
5.4.4	Kwestionariusz SSQ (<i>Sinonasal Symptom Questionnaire</i>)	86
5.4.5	Wskaźnik VDI (<i>Vasculitis Damage Index</i>).....	87
5.4.6	Ocena absenteizmu i prezenteizmu WPAI-GH	87
5.4.7	Występowanie przeciwciał przeciwleukowych.....	89
5.5	Bezpieczeństwo	90
5.5.1	Faza z podwójnym zaślepieniem	90
5.5.1.1	Ogólne kategorie AEs.....	90
5.5.1.2	Poszczególne SAEs	91
5.5.1.3	Poszczególne AEs.....	93
5.5.1.4	AEs specjalnego zainteresowania	95
5.5.2	Otwarta faza wydłużona (OLE)	96
6	Benralizumab – badania obserwacyjne.....	99
6.1	Opis metodyki włączonych badań	99
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	106
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	106
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	112
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	125
6.4	Skuteczność kliniczna.....	126
6.4.1	Wyniki poszczególnych badań.....	131
6.4.2	Remisja kliniczna, odpowiedź na leczenie, nawroty choroby	140
6.4.1	Zaostrzenia choroby i manifestacje kliniczne	141
6.4.2	Leczenie towarzyszące i zużycie doustnych GKS	142
6.4.3	Biomarkery stanu zapalnego i aktywności choroby.....	144
6.4.4	Ocena czynności płuc	145
6.4.5	Parametry oceny jakości życia i aktywności choroby	146
6.4.6	Dodatkowe analizy na podstawie pojedynczych badań	148
6.4.6.1	Ocena skuteczności na poszczególnych etapach badania <i>BITE</i>	148
6.4.6.2	Analiza w podgrupach badania <i>Cottu 2023</i> , w zależności od wcześniejszego stosowania (lub nie) mepolizumabu	150
6.4.6.3	Ocena objawów ogólnoustrojowych i leczenia towarzyszącego u chorych leczonych benralizumabem lub mepolizumabem w ramach badania <i>Nolasco 2023</i>	155

6.4.6.4	Wyniki długoterminowe w badaniu <i>Mümmeler 2024</i>	157
6.5	Bezpieczeństwo	158
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	161
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	164
9	Badania w toku	167
10	Wyniki	168
11	Dyskusja	183
12	Ograniczenia	189
13	Wnioski końcowe	194
14	Załączniki	195
14.1	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	195
14.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	197
14.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	197
14.2.2	Skala Jadad	201
14.2.3	Skala NICE	202
14.2.4	Skala NOS	202
14.2.5	Skala AMSTAR 2	206
14.2.6	Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)	212
14.2.7	Vasculitis Damage Index (VDI)	213
14.2.8	Asthma Control Questionnaire (ACQ-6)	213
14.2.9	Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)	213
14.2.10	Asthma Control Test (ACT)	215
14.2.11	Kwestionariusz Objawów Zatokowo-Nosowych (SSQ)	216
14.2.12	Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22)	216
14.2.13	Five-Factor Scores (FFS) lub Revised Five-Factor Scores (R-FFS)	216
14.2.14	Short Form – 36 Health Survey Questionnaire (SF-36)	217
14.2.15	Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)	217
14.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	219
14.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	221
14.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 222	
14.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	224

14.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	225
14.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	227
14.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	228
14.9.1	MANDARA (<i>Wechsler 2024</i> , NCT04157348)	228
14.9.2	Bettioli 2023	236
14.9.3	Cottu 2023	240
14.9.4	BITE (<i>Guntur 2021</i> , NCT03010436)	244
14.9.5	Mümmler 2024	250
14.9.6	Nanzer 2020	254
14.9.7	Nanzer 2024	256
14.9.8	Nolasco 2023	259
	Wkład autorów w opracowanie raportu	265
	Spis Tabel	266
	Spis Wykresów	270
	Piśmiennictwo	271

Wykaz skrótów

ACQ	Kwestionariusz oceny kontroli astmy (z ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i>)
ACQ-6	Kwestionariusz oceny kontroli astmy (z ang. <i>Asthma Control Questionnaire-6</i>)
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ACT	Kwestionariusz oceny kontroli astmy (z ang. <i>Asthma Control Test</i>)
ADA	Przeciwciała przeciw lekowi (z ang. <i>Anti-Drug Antibody</i>)
<i>add-on</i>	Terapia dodana, leczenie uzupełniające
ADR	Niepożądana reakcja na lek (z ang. <i>Adverse Drug Reaction</i>)
AER	Roczna częstość występowania zaostrzeń objawów choroby (z ang. <i>Annual Exacerbation Rate</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AlAT, ALAT, AlAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systemtic Reviews</i>
ANCA	Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii (z ang. <i>Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibodies</i>)
anty-IL-5	Przeciwciała przeciwko interleukinie 5 (z ang. <i>Anti-IL-5 Antibodies</i>)
anty-IL-5Ra	Przeciwciała przeciwko receptorowi interleukiny 5 (z ang. <i>Anti-IL-5 Receptor Antibodies</i>)
Anty-TNF	Inhibitory TNF – leki hamujące działanie czynnika martwicy nowotworów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AQLQ	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z astmą (z ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>)
ARR	Roczna częstość nawrotów (z ang. <i>Annular Relapse Rate</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AUC	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AVV	Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) (z ang. <i>ANCA-Associated Vasculitides</i>)
AZA	Azatiopryna
bd.	Brak danych
BEN	Benralizumab
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
BVAS	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> , wynik aktywności zapalenia naczyń
cANCA	Cytoplazmatyczne przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii (z ang. <i>cytoplasmic Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies</i>)
CBC	Pełna morfologia krwi (z ang. <i>Complete Blood Count</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Responce</i>)
CRP	Białko c-reaktywne (z ang. <i>C-Reactive Protein</i>)
CYC	Cyklofosfamid
DB	Podwójne zaślepienie (z ang. <i>Double-Blind</i>)
DUP	Dupilumab
EBM	Medycyna oparta na dowodach (z ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EGPA	Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, zespół Churga i Strauss (z ang. <i>Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENT	Ucho, nos i gardło (z ang. <i>Ear, Nose and Throat</i>)
EOS	Liczba eozynofili we krwi obwodowej (ang. <i>number of eosinophils in peripheral blood</i>)
EOT	Na końcu leczenia (z ang. <i>End-Of-Treatment</i>)
EOW	Koniec tygodnia (z ang. <i>End-Of-Week</i>)
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESR	Szybkość sedymentacji erytrocytów (z ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>)
ETN	Objawy ze strony uszu, nosa i gardła (z ang. <i>Ears, Nose, Throat</i>)
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FEF	Wymuszony przepływ wydechowy (z ang. <i>Forced Expiratory Flow</i>)
FEF25-75%	Wymuszony przepływ wydechowy podczas środkowej części wymuszonego wydechu; średnia prędkość przepływu między 25% a 75% całkowitej wydychanej objętości (z ang. <i>Forced Expiratory Flow between 25% and 75% of FVC</i>)
FeNO	Wydychana frakcja tlenu azotu (z ang. <i>Fractional Concentration Of Exhaled Nitric Oxide</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FFS	<i>Five-Factor Scores</i>
FSH	Hormon folikulotropowy, folikulotropina (z ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i>)
FU	Okres obserwacji (z ang. <i>Follow-Up</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (z ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
GGN	Górna granica normy
GINA	Światowa Inicjatywa Zwalczania Astmy (ang. <i>Global Initiative for Asthma</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GM	Średnia geometryczna (z ang. <i>Geometric Mean</i>)
GPA	Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (z ang. <i>Granulomatosis with Polyangiitis</i>)
GRD	<i>Global Reimbursement Dossier</i>

HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HES	Zespół hipereozynofilowy (z ang. <i>Hypereosinophilic Syndrome</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRCT	Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (z ang. <i>High-Resolution Computed Tomography</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICS	Wziewne kortykosteroidy (z ang. <i>Inhaled Corticosteroids</i>)
IL	Interleukina
IM	Domięśniowo (z ang. <i>Intramuscular</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IRB	Komisja rewizyjna (z ang. <i>Institutional Review Board</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i>)
IV	Dożylnie (łac. <i>In Venam</i>)
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
LABA	Długo działające leki będące agonistami receptorów β 2-adrenergicznych – długodziałający beta agonista (z ang. <i>Long Acting Beta Agonist</i>)
LAMA	Długo działające leki będące antagonistami receptorów muskarynowych – długodziałający antagonistą muskarynowy (z ang. <i>Long-Acting Muscarinic Antagonist</i>)
LEF	Leflunomid
LSM	Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (z ang. <i>Least Square Mean</i>)
LTRA	Antagonista receptora leukotrienowego (z ang. <i>Leukotriene Receptor Antagonist</i>).
mAb	Przeciwciało monoklonalne (z ang. <i>Monoclonal antibody</i>)
MCID	Minimalna klinicznie istotna różnica (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MEF	Przeptyw środkowo-wydechowy (z ang. <i>Mid-Expiratory Flow</i>)
MEP	Mepolizumab
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMF	Mykofenolan mofetylu
MNM	Mnogie zapalenie pojedynczych nerwów (ang. <i>Mononeuritis Multiplex</i>)
mOCS	Leczenie podtrzymujące doustnymi glikokortykosteroidami (z ang. <i>maintenance Oral Corticosteroids</i>)
MPA	Mikroskopowe zapalenie naczyń (z ang. <i>Microscopic Polyangitis</i>)

MPO	Mieloperoksydaza (z ang. <i>Myeloperoxidase</i>)
MPO-ANCA	Przeciwciała przeciwko mieloperoksydazie
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	Skala <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych z grupą kontrolną
NS	Nieistotne statystycznie
OCS	Doustne kortykosteroidy (z ang. <i>Oral Corticosteroids</i>)
OGC	Doustne glikokortykosteroidy (z ang. <i>Oral Corticosteroids</i>)
OLE	Otwarta faza wydłużona (z ang. <i>Open-Label Extension</i>)
OMA	Omalizumab
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
pANCA	Peryjądrowe przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii (z ang. <i>perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies</i>)
PBO	Placebo
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (z ang. <i>Peak Expiratory Flow</i>)
per	Percentyl
PGIC	<i>Patient Global Impressions of Change</i>
PGIS	<i>Patient Global Impressions of Severity</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design</i>)
PPL	Projekt Programu Lekowego
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)

PR3	Proteinaza 3
PR3-ANCA	Przeciwciała przeciwko proteinazie serynowej 3
PRAC	Komitet np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (z ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
pre-BD	Przed podaniem środka rozszerzającego oskrzela (z ang. <i>pre-bronchodilator</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROs	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RES	Reslizumab
R-FFS	<i>Revised Five-Factor Scores</i>
RMP	Charakterystyki Produktu Leczniczego i planu zarządzania ryzykiem (RMP, z ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie, rentgenogram
RTX	Rytuksymab
RV	Objętość zalegająca (z ang. <i>Residual Volume</i>)
RWE	Rzeczywista praktyka kliniczna (z ang. <i>Real-World Evidence</i>)
SABA	Krótko działające leki będące agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych – krótkodziałający beta agonista (z ang. <i>Short Acting Beta Agonist</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SARS-CoV-2	Drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego, SARS-CoV-2 (z ang. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
SC	Podskórnie (łac. <i>Subcutis</i>)
SCS	Kortykosteroidy ogólnoustrojowe (z ang. <i>Systemic Corticosteroids</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SF-36	Kwestionariusz <i>The Short Form (36) Health Survey</i>
SNOT-22	<i>Sino-Nasal Outcome Test-22</i>
SOR	Szpitalny oddział ratunkowy
SSQ	<i>Sino-nasal Symptoms Questionnaire</i>
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i>)

TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URI	Zakażenie dróg moczowych (z ang. <i>Urinary Track Infection</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
VDI	Wskaźnik uszkodzeń spowodowanych zapaleniem naczyń (z ang. <i>Vasculitis Damage Index</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
WPAI-GH	<i>Work Productivity and Activity Impairment General Health</i>
WPAI-GH	<i>Work Productivity and Activity Impairment General Health</i>
WSR	<i>Wilcoxon Signed-Rank</i>
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Fasentra® (benralizumabu) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) w ramach programu lekowego.

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 z dnia 24 października 2023 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny dorosłych chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną

na leczenie) postać eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - Wiek 18 lat i więcej;
 - Rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, w tym kryteriami klasyfikacyjnymi wg ACR/EULAR;
 - Aktywna postać EGPA (BVAS > 0) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR:
 - *postać nawracająco-ustępująca* definiowana jako co najmniej jeden nawrót choroby (BVAS > 0), pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, w tym glikokortykosteroidów w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatiopryny lub metotreksatu lub mykofenolanu mofetylu,
 - lub
 - postać oporna na leczenie definiowana jako:
 - brak uzyskania co najmniej remisji choroby (BVAS = 0 przy jednocześnie przyjmowanej dawce glikokortykosteroidów < 7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, w tym glikokortykosteroidów w rekomendowanych dawkach w postaci doustnej lub dożylniej oraz

- co najmniej jednego leku cytotoksycznego lub immunosupresyjnego lub biologicznego, jak cyklofosfamid lub azatiopryna lub metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub rytuksymab,
- lub
- nawrót choroby (BVAS > 0) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie podtrzymujące, w tym glikokortykosteroidy w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatioprynę lub metotreksat lub mykofenolan mofetylu, w przypadku zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów do $< 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – benralizumab (BEN) stosowany zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (w przypadku badań obserwacyjnych prowadzonych często przed rejestracją benralizumabu w EGPA dopuszczano dawkowanie zarejestrowane w leczeniu astmy ciężkiej);
 - **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – mepolizumab (MEP);
 - **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - Skuteczność kliniczna:
 - Remisja EGPA (częstość uzyskiwania remisji wg predefiniowanych kryteriów, czas trwania remisji)
 - Dawkowanie doustnych GKS
 - Aktywność choroby (ocena wg skali BVAS)
 - Złożone punkty końcowe obejmujące kryteria remisji i dawki doustnych GKS
 - Nawrót EGPA (czas do nawrotu choroby, czas do poważnego nawrotu choroby, ARR)
 - Ocena uszkodzeń narządów (VDI) i nasilenia objawów (kontrola objawów astmy [ACQ-6, ACT]; objawów zatokowo-nosowych [SNOT-22, SSQ]; PGIS)
 - Czynność płuc
 - Eozynofilia
 - Jakość życia/PROs, absenteizm, prezen-teizm
 - Bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):** Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.
- Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.
- 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. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczne: *Griscti Soler 2022*, *Koga 2022* oraz *Kouverianos 2023*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej benralizumabu w leczeniu pacjentów z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA).

Benralizumab vs mepolizumab – badanie z randomizacją MANDARA

Badanie MANDARA [NCT04157348] to wielośrodkowa próba kliniczna III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w której porównywano stosowanie benralizumabu w dawce 30 mg (podskórnie w 1 iniekcji) co 4 tygodnie z mepolizumabem podawanym w dawce 300 mg (podskórnie w 3 iniekcjach), również co 4 tygodnie, obu wraz z terapią standardową, głównie w doustnych GKS. Badaną populację stanowili chorzy na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA), rozpoznaną ≥ 6 miesięcy przed skryningiem. U pacjentów musiała występować astma oraz udokumentowana eozynofilia ($>1,0 \times 10^9/l$ i/lub $>10\%$ leukocytów) i przynajmniej dwie następujące cechy dodatkowe EGPA: biopsja wykazująca histopatologiczne cechy eozynofilowego zapalenia naczyń lub okołonaczyniowy naciek eozynofilowy bądź ziarniniakowe zapalenie bogate w eozynofile; mono- lub polineuropatia; nieutralizowane nacieki w płucach; nieprawidłowość zatokowo-nosowa; kardiomiopatia; kłębuszkowe zapalenie nerek; krwotok pęcherzykowy; plamica wyczuwalna palpacyjnie czy dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ANCA), immunofluorescencja i/lub dodatni wynik testu na przeciwciała MPO i/lub PR3. Choroba musiała mieć charakter nawracający lub

być oporna na leczenie, co zostało określone ścisłymi kryteriami.

W opisie uwzględniono publikację główną *Wechsler 2024* [REDACTED] oraz 8 doniesień konferencyjnych: *Hellmich 2024*, *Merkel 2024*, *Nair 2024*, *Specks 2024*, *Wechsler 2023*, *Wechsler 2024a*, *Wechsler 2024b* i *Wechsler 2024c*. Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych. W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniano przeważnie 70 pacjentów w grupie BEN i 70 chorych w grupie MEP.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Z kolei łączny czas ekspozycji na leczenie w otwartej fazie wydłużonej (gdzie pacjenci stosujący MEP przeszli na BEN) wyniósł odpowiednio 76,1 vs 78,6 pacjento-lat.

Skuteczność kliniczna

Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu. Głównym punktem końcowym analizowanym w próbie MANDARA było wystąpienie remisji, czyli uzyskanie wyniku BVAS = 0 i dawki doustnych GKS (dzienna dawka prednizonu lub prednizolonu, bez względu na przyczynę podania) ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48. Dodatkowo przeprowadzono analizę wykorzystując definicję EULAR – wynik BVAS = 0 i dawka doustnych GKS (dzienna dawka prednizonu lub prednizolonu, bez względu na przyczynę podania) $\leq 7,5$ mg/dziennie w tygodniu 36. i 48. W przypadku osiągnięcia remisji przez chorego i wystąpienia u niego później BVAS = 1, przy jednoczesnym braku konieczności zwiększania dawki doustnych GKS >4 mg/dzień (lub >7 mg w przypadku

definicji EULAR) lub braku konieczności znaczących zabiegów lub badań, pacjent był traktowany jako chory pozostający w remisji).

Nie stwierdzono znamienych różnic w skorygowanych odsetkach pacjentów z remisją EGPA (BVAS = 0 i dawki doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48.) między benralizumabem, a mepolizumabem: 59,2% vs 56,5% – różnica między grupami wyniosła -2,71 p.p. (95% CI: -12,54 p.p.; 17,96 p.p.), $p = 0,7278$. Otrzymany wynik spełnił założenia hipotezy *non-inferiority*, czyli dolna granica 95% CI dla różnicy wyrażonej w punktach procentowych w ramach oceny remisji była większa niż -25 punktów procentowych, a wartość p w teście *superiority* przewyższała 0,05. Zatem BEN charakteryzuje nie gorszą skuteczność niż MEP pod względem indukowania u chorych remisji choroby. Podobnie było dla dodatkowej analizy skorygowanego odsetka z remisją EGPA, z zastosowaniem definicji remisji zgodnej z EULAR (BVAS = 0 i dawki doustnych GKS $\leq 7,5$ mg/dziennie w tygodniu 36. i 48.): 79% vs 74% – różnica między BEN, a MEP wyniosła 5 p.p. (95% CI: -7 p.p.; 18 p.p.). Podobnie, w grupach wyróżnionych z uwagi na wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne w żadnym przypadku nie odnotowano nominalnie znamienych różnic między interwencjami.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Wechsler 2024c* podano także analizy *post hoc* na temat całkowitej remisji EGPA (*complete remission*) w 36. i 48. tygodniu, którą określono jako BVAS = 0, brak stosowania doustnych GKS oraz brak nawrotów (*relapse-free*). Dopasowane odsetki były wyższe w grupie BEN w odniesieniu do grupy MEP, 23,5% vs 11,1% – różnica między grupami wyniosła 12,47 p.p. (95% CI: 0,46 p.p.; 24,48 p.p.), $p = 0,0418$. We wspomnianym doniesieniu konferencyjnym oceniono także trwałą (czyli osiągniętą po raz

pierwszy przed upływem 48. tygodnia i utrzymującą się do 52. tygodnia okresu badania z podwójnym zaślepieniem) remisję EGPA i trwałą całkowitą remisję EGPA, którą osiągnęły podobne odsetki chorych z analizowanych grup, odpowiednio HR = 1,19 (95% CI: 0,78; 1,81), $p = 0,7793$ i 1,82 (95% CI: 0,97; 3,50), $p = 0,0966$.

Iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans nie wskazuje nominalnie na znamienne różnice między interwencjami w łącznym zliczonym trwaniu remisji, zarówno w przypadku głównej definicji: OR = 1,36 (95% CI: 0,75; 2,48), jak i zgodnej z EULAR: OR = 1,12 (95% CI: 0,55; 2,29). Podano też, że 42% pacjentów z grupy benralizumabu i 36% chorych z grupy mepolizumabu uzyskało remisję w ciągu pierwszych 24 tygodni i utrzymało ją do 52. tygodnia – różnica między grupami wyniosła 6 p.p. (95% CI: -9 p.p.; 20 p.p.).

Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu – porównanie z historycznymi grupami placebo i mepolizumabu z badania RCT *MIRRA*. Zgodnie z protokołem badacze przeprowadzili również porównanie odsetka pacjentów z remisją z historycznymi grupami placebo i MEP, pochodzących z wcześniejszego badania RCT porównującego mepolizumab i PBO (*MIRRA, Wechsler 2017*). W porównaniu do historycznej grupy placebo benralizumab istotnie zwiększał prawdopodobieństwo remisji EGPA: RB = 19,9 (95% CI: 5,0; 79,1); $p = 0,00002$; NNT = 2 (95% CI: 2; 3). Odnotowano także jednocześnie znamienne wyższą skuteczność mepolizumabu w *MANDARA* w odniesieniu do historycznego mepolizumabu w *MIRRA*, co może świadczyć o heterogeniczności obu badań.

BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*). Jest to zwalidowane narzędzie wypełniane przez lekarzy, służące do kompleksowej, wielosystemowej oceny aktywności choroby

w zapaleniu naczyń. Nie stwierdzono znamienych różnic w skorygowanych odsetkach występowania BVAS = 0 (brak aktywności), jako składowej remisji w 36. i 48. tygodniu, między BEN, a MEP: 83,0% vs 84,2% – różnica wyniosła -1,17 p.p. (95% CI: -13,27 p.p.; 10,94 p.p.). Iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans nie wskazuje nominalnie na znamienne różnice między interwencjami w łącznym zliczonym trwaniu BVAS = 0: OR = 1,50 (95% CI: 0,54; 4,15). Także różnice między BEN, a MEP pod względem średniej redukcji punktacji BVAS względem *baseline* nie były istotnie statystycznie ($p = 0,1659$).

Dawka doustnych GKS. Nie odnotowano istotnych różnic w skorygowanych odsetkach pacjentów z dawką doustnych **GKS ≤ 4 mg/dziennie – jako składowej remisji w 36. i 48. tygodniu.** między benralizumabem, a mepolizumabem: 62,1% vs 57,9%, RD = 4,14 p.p. (95% CI: -11,08 p.p.; 19,36 p.p.).

Iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans nie wskazuje nominalnie na znamienne różnice między interwencjami w łącznym zliczonym **trwaniu dawkowania doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie:** OR = 1,35 (95% CI: 0,74; 2,46).

Skorygowane odsetki pacjentów z dzienną dawką GKS ≤ 4 mg **między 48., a 52. tygodniem** wyniosły odpowiednio 70,4% vs 69,6%: RD = 0,76 (95% CI: -13,98; 15,51), bez znamienych różnic między grupami. W grupie BEN średnia dzienna dawka doustnych GKS między 48., a 52. tygodniem wyniosła 2,98 (SD: 3,76) mg, a w grupie MEP 3,43 (SD: 4,12) mg – nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami ($p = 0,4997$). Iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans nie wskazuje nominalnie na znamienne różnice między interwencjami w wielkości dawek doustnych GKS w okresie 48.-52. tyg: OR = 1,42 (95% CI: 0,77;

2,62). Podobnie, iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans przez autorów badania nie wskazuje nominalnie na znamienne różnice między interwencjami w wielkości redukcji doustnych GKS: OR = 1,80 (95% CI: 0,98; 3,28). Skorygowane odsetki pacjentów z $>50\%$ redukcją dawki doustnych GKS odnotowaną między 48., a 52. tygodniem nie wskazują na istotne różnice między grupami: 86,1% vs 73,9%: RD = 12,26 p.p. (95% CI: -0,57; 25,10), $p = 0,0611$; natomiast nominalnie więcej chorych wykazywało 100% redukcję w grupie benralizumabu: 41,4% vs 25,8%, RD = 15,69 p.p. (95% CI: 0,67; 30,71), $p = 0,0406$. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Nair 2024* podano, że w odnotowana w 49.-52. tyg. procentowa redukcja średniej dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów wyniosła -74,30% (SD: 36,941%) w grupie BEN i -64,78% (SD: 44,390) w grupie MEP – różnice między grupami były nieistotne ($p = 0,1678$).

Trwałe zaprzestanie stosowania doustnych GKS (zmniejszenie o 100%) **w 40. tygodniu utrzymujące się do 52. tygodnia** odnotowano u 24,3% chorych z grupy BEN i 10,0% pacjentów z grupy MEP – różnice nominalnie były znamienne na korzyść benralizumabu: HR = 2,97 (95% CI: 1,26; 7,77), $p = 0,0268$. Natomiast trwałe zmniejszenie o $\geq 50\%$ stosowania doustnych GKS w 40. tygodniu utrzymujące się do 52. tygodniem odnotowano u 71,1% chorych z grupy BEN i 70,0% pacjentów z grupy MEP – różnice nominalnie były nieznamienne: HR = 1,17 (95% CI: 0,79, 1,74). W przypadku oceny redukcji dawkowania doustnych GKS o połowę lub więcej różnice między BEN, a MEP nie były znamienne, jednak istotnie więcej chorych uzyskiwało możliwość całkowitego odstawienia doustnych GKS w 32. i 52. tyg. w grupie BEN, HR = 1,84 (95% CI: 1,06; 3,27), $p = 0,0291$. Odsetek pacjentów z redukcją dawki doustnych GKS $\geq 50\%$ **w 32. i 52. tygodniu** wyniósł w grupie

benralizumabu odpowiednio 80,0% i 90,0%, natomiast w grupie mepolizumabu: 69,1% i 85,3%; bez znamienych różnic między grupami: HR = 1,32 (95% CI: 0,92; 1,88), $p = 0,1431$. Natomiast odsetek chorych którzy zaprzestali stosowania doustnych GKS w 32. i 52. tygodniu był nominalnie wyższy w grupie benralizumabu, odpowiednio 15,9% i 42,0% vs 4,5% i 26,9%: HR = 1,84 (95% CI: 1,06; 3,27), $p = 0,0291$.

Nawroty EGPA. Nawrót definiowano jako: aktywne zapalenie naczyń (BVAS > 0); lub aktywne objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe astmy z odpowiadającym pogorszeniem wyniku ACQ-6; lub aktywna choroba nosa i/lub zatok, z odpowiadającym pogorszeniem ≥ 1 z pytań w kwestionariuszu SSQ oraz uzasadnione zwiększenie całkowitej dawki dobowej doustnych GKS do >4 mg/dobę prednizolonu; lub zwiększona dawka lub dodanie terapii immunosupresyjnej bądź hospitalizacja związana z pogorszeniem EGPA. W obu grupach nawrotu EGPA wystąpiły u 30%, nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia nawrotu było istotnie różne między analizowanymi interwencjami: HR = 0,98 (95% CI: 0,53; 1,82). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie także pod względem oceny rocznej częstości nawrotów – wskaźnik częstości (*rate ratio*) wyniósł 1,03 (95% CI: 0,56; 1,90). Podobnie było dla oceny odsetka chorych z co najmniej jednym ciężkim nawrotem EGPA – każde zdarzenie EGPA zagrażające narządom lub życiu; lub wynik BVAS ≥ 6 (zajmujący ≥ 2 układy narządów dodatkowo do innych objawów ogólnych, jeśli występują [np. bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, gorączka $>38^{\circ}\text{C}$ lub utrata masy ciała >2 kg]) lub nawrót astmy wymagający hospitalizacji bądź nawrót objawów zatokowo-nosowych wymagający hospitalizacji: RR = 0,14 [95% CI: 0,01; 2,72], $p = 0,1953$), lub z daną liczbą ciężkich nawrotów. Ogółem wystąpiły 4 takie zdarzenia w grupie mepolizumabu

(w tym 2 u jednego chorego) i żadne w grupie benralizumabu.

Zmniejszenie liczby eozynofili we krwi. Zostało ono zaobserwowane już w pierwszym tygodniu i utrzymywało się w kolejnych punktach czasowych. Wyjściowo liczba ta wynosiła 306,0 (SD: 225,0)/ μl w grupie BEN i 384,9 (SD: 563,6)/ μl . W 1. tygodniu została zredukowana do odpowiednio 46,7 (SD: 39,8)/ μl i 119,8 (SD: 136,4)/ μl , a w 52. tygodniu odpowiednio 32,4 (SD: 40,8)/ μl i 71,8 (SD: 54,4)/ μl . W doniesieniu konferencyjnym *Wechsler 2024b* zaznaczono, że od tygodnia 1., w każdym punkcie czasowym obserwowano nominalnie istotnie większą skorygowaną średnią redukcję liczby eozynofili w porównaniu do wartości wyjściowych w grupie BEN w odniesieniu do MEP. Po 52 tygodniach terapii różnice między grupami były znamienne na korzyść BEN, MD = -39,40 (95% CI: -55,33; -23,47), $p < 0,0001$.

Odsetek pacjentów z redukcją liczby eozynofili we krwi do ≤ 30 komórek/ μl oraz odsetek ze zmniejszeniem eozynofili o $\geq 90\%$ były nominalnie znamienne wyższe w przypadku benralizumabu od 1. do 52. tygodnia badania. Odsetki ze zmniejszeniem eozynofili we krwi do <150 komórek/ μl w większości punktów czasowych nie różniły się znamienne między grupami. Autorzy zaznaczyli, że dalszej oceny wymaga potwierdzenie, że ta większa i szybsza deplecja eozynofili przełoży się na korzyść kliniczną (*Wechsler 2024b*).

Ponadto wykazano, że czas do pierwszej redukcji liczby eozynofili we krwi do ≤ 30 komórek/ μl (mediana 26,5 vs 183,0 dni), jak i do pierwszej redukcji liczby eozynofili we krwi o $\geq 90\%$ był znamienne krótszy w grupie BEN w porównaniu do MEP, odpowiednio HR = 3,86 (95% CI: 2,57; 5,84), $p < 0,0001$ i HR = 4,75 (95% CI: 2,94; 7,91), $p < 0,0001$. W przypadku czasu do redukcji liczby eozynofili we krwi do <150 komórek/ μl

nie odnotowano żadnych różnic między interwencjami.

Korzyść kliniczna. Ten punkt końcowy zdefiniowano jako wystąpienie jakiegokolwiek ze zdarzeń: remisja w dowolnym momencie (przyjęto 2 kryteria dawki OGC - ≤ 4 mg/dzień lub $\leq 7,5$ mg/dzień), $\geq 50\%$ redukcja średniej dobowej dawki OGC w trakcie tygodni 48 do 52 lub okres bez nawrotu EGPA w trakcie etapu badania z podwójnym zaślepieniem.

W żadnym przypadku stwierdzono istotnych różnic między interwencjami: RB = 1,05 (0,95; 1,15), $p = 0,3476$ (remisja przy OGC ≤ 4 mg/dzień) oraz RB = 0,99 (0,94; 1,04), $p = 0,5599$ (OGC $\leq 7,5$ mg/dzień).

Odpowiedź całkowita. Ten punkt końcowy zdefiniowano jako wystąpienie wszystkich zdarzeń wchodzących w skład korzyści klinicznej. Nie odnotowano różnic między interwencjami, RB = 1,10 (0,83; 1,46), $p = 0,4934$ (remisja przy OGC ≤ 4 mg/dzień), oraz RB = $\leq 7,5$ mg/dzień wyniósł 1,10 (0,84; 1,43), $p = 0,4883$ (OGC $\leq 7,5$ mg/dzień).

Ocena stopnia nasilenia choroby przez pacjenta (PGIS, z ang. *Patient Global Impression of Severity*). Liczbowe różnice w poszczególnych kategoriach oceny między grupami odnotowano już wyjściowo. Autorzy badania nie przedstawili obliczeń w tym przypadku, ze względu na brak informacji o liczbie chorych wykonujących ocenę wyjściowo i końcowo odstąpiono od własnej analizy. Ogólnie można stwierdzić, że odnotowano podobne zwiększenie odsetka pacjentów raportujących brak objawów lub jedynie objawy łagodne – o 16,6 p.p. w grupie BEN i o 17,5 p.p. w MEP.

Czynność płuc. Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 0,059 l (SD: 0,40) w grupie

BEN i 0,014 l (SD: 0,38) w grupie MEP – odnotowane różnice nie były istotne statystycznie: MD = 0,05 l (95% CI: -0,09; 0,18); $p = 0,5223$. Podobnie, nie odnotowano znamiennych różnic w przyroście należnej wartości FEV1: 2,63% (SD: 12,61) vs 0,89% (SD: 11,86), MD = 1,74 p.p. (95% CI: -2,58; 6,06), $p = 0,4304$.

Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6. W obu grupach odnotowano istotną klinicznie poprawę kontroli astmy, nie odnotowano natomiast istotnych różnic między pacjentami stosującymi benralizumab, a mepolizumab ($p = 0,7886$).

Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36. W obu ramionach odnotowano poprawę jakości życia. Różnice między interwencjami w podskali fizycznego i psychicznego zdrowia były nieistotne (odpowiednio p wyniosło 0,0699 i 0,5027).

Ocena kwestionariuszem SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test 22*). W obu grupach odnotowano poprawę jakości życia związanej z objawami zatokowo-nosowymi, nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między BEN, a MEP ($p = 0,8973$).

Ocena kwestionariuszem SSQ (*Sinonasal Symptom Questionnaire*). Dla żadnej z prezentowanych kategorii (katar, wydzielina z nosa do gardła, ból/ucisk w okolicy twarzy, utrata lub zmniejszenie zmysłu smaku/zapachu i blokada/zatkanie nosa) różnice obserwowane między analizowanymi interwencjami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Ocena wskaźnika VDI (*Vasculitis Damage Index*). Wskaźnik stosowany jest do pomiaru trwałych uszkodzeń związanych z układowym zapaleniem naczyń, bez względu na aktywność choroby. Różnice między grupami wyniosły 0,03

(95% CI: -0,10; 0,16) i nie były nominalnie istotne, $p = 0,7886$.

Ocena absenteizmu i prezenteizmu WPAI-GH (Work Productivity and Activity Impairment General Health Questionnaire). Dla żadnego z analizowanych zagadnień (średnia liczba godzin opuszczonych w pracy z powodu problemu zdrowotnych, średnia liczba godzin realnie przepracowanych, absenteizm i prezenteizm) w okresie leczenia nie stwierdzono istotnych różnic między benralizumabem, a mepolizumabem.

Ocena występowania przeciwciał przeciwlękowych. Przeciwciał przeciwlękowych nie stwierdzono wcale (wyjściowo, na wszystkich wizytach oraz w okresie leczenia) u 91,0% chorych. Natomiast wyjściowo lub w okresie leczenia odnotowano je u 9,0% pacjentów.

Bezpieczeństwo

Faza z podwójnym zaślepieniem

Nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami w częstości występowania **jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, jakichkolwiek ciężkich (serious) AEs, jak i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz AEs specjalnego zainteresowania.** W badaniu nie odnotowano żadnego **AE prowadzącego do zgonu** pacjenta. Nie stwierdzono znamiennych różnic między grupami także w ocenie AEs i SAEs przeprowadzonej z podziałem na klasyfikację narządową.

Do najczęstszych **ciężkich AEs** należały COVID-19 i raka prostaty (po 2 przypadki, które doprowadziły do przerwania leczenia mepolizumabem). Dla żadnego z odnotowanych SAEs ryzyko występowania nie różniło się istotnie między BEN, a MEP. Również w przypadku żadnego z poszczególnych AEs (>3% pacjentów, w

którejkolwiek z grup) nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku ich występowania między analizowanymi interwencjami. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: COVID-19 (odpowiednio BEN vs MEP: 21,4% vs 27,1%), ból głowy (17,1% vs 15,7%) i bóle stawów (17,1% vs 11,4%).

Wydłużona faza otwarta

Do najczęstszych AEs wśród pacjentów kontynuujących terapię BEN z okresu z podwójnym zaślepieniem, jak i chorych, którzy przeszli na terapię BEN z wcześniejszego leczenia MEP, należały: COVID-19 (odpowiednio 33,3% [wskaźnik częstości/100 pacjento-lat: 28,9] vs 43,5% [34,4]), zapalenie śluzówki jamy nosa i gardła (9,1% [7,9] vs 17,7% [14,0]), zapalenie zatok (21,2% [18,4] vs 6,5% [5,1]), choroby grypopodobne (10,6% [9,2] vs 6,5% [5,1]) i zapalenie oskrzeli (10,6% [9,2] vs 3,2% [2,5]). Z kolei najczęściej pojawiającymi się SAEs były zakażenia (4,5% [3,9] vs 8,1% [6,4]).

Badacze podkreślili, że profil bezpieczeństwa z fazy z podwójnym zaślepieniem oraz z fazy OLE był zbliżony i nie odnotowano znamiennych różnic między pacjentami stosującymi przez cały ten czas BEN, a chorymi, którzy w fazie OLE przeszli na terapię benralizumabem z mepolizumabu otrzymywanego w fazie z podwójnym zaślepieniem.

Benralizumab – badania obserwacyjne

Do analizy włączono 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, typu pretest/posttest [klasyfikacja IVA wg AOTMiT], dwa w których dane zbierano w sposób prospektywny: *Nanzer 2020* i *BITE (Guntur 2021, NCT03010436)*, a pozostałe pięć było badaniami retrospektywnymi, prowadzonymi, z wyjątkiem jednego, w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE): *Bettiol 2023*,

Cottu 2023, Nolasco 2023, Nanzer 2024, Mümmeler 2024. Badania uzyskały 5 do 7 punktów w skali NICE (na 8 możliwych).

Badania te różniły się pod względem wielkości próby i czasu obserwacji. *Nanzer 2020* i *BITE* były prowadzone w pojedynczych ośrodkach i oceniały niewielkie grupy chorych – 10 i 11, a okres obserwacji wynosił poniżej roku, 9,3 i około 11,2 miesiąca (40-48 tygodni). Z kolei retrospektywne badania były większe (odpowiednio 49 do 121 pacjentów) z uwagi na większą liczbę ośrodków, z których włączano uczestników (z wyjątkiem 17 uczestników w jednoośrodkowym badaniu *Mümmeler 2024*). W badaniach tych dane zbierano po 12 miesiącach leczenia benralizumabem lub po 2 latach (24 miesiące). Jedynie w *Cottu 2023* podano, że mediana okresu obserwacji wynosiła 23 miesiące (IQR: 9-34).

Wszystkie badania miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu stosowanego u pacjentów z EGPA, z towarzyszącą astmą, spełniających kryteria rozpoznania choroby wg ACR. Ogółem w analizowanych badaniach włączano chorych na aktywną postać EGPA, jednoznacznie opisaną jako nawrotowa lub oporna (*Bettiol 2023, Cottu 2023, Nolasco 2023, Nanzer 2024*), lub jako EGPA wymagająca leczenia podtrzymującego (*Nanzer 2020, BITE, Mümmeler 2024*). Łącznie we wszystkich badaniach oceniano populację 346 chorych na EGPA, od 10 do 121 chorych w poszczególnych badaniach.

We wszystkich badaniach benralizumab podawano podskórnie (SC) w dawce 30 mg. Pierwsze czy iniekcje podawano co 4 tygodnie (Q4W), a następnie lek podawano co 8 tygodni (Q8W). Schemat ten odbiega od zalecanego w leczeniu EGPA, gdzie zalecane dawkowanie benralizumabu wynosi 30 mg SC co 4 tygodnie (Q4W). Należy jednak zaznaczyć, że badania

obserwacyjne prowadzone były w okresie, kiedy benralizumab nie był jeszcze rutynowo stosowany w leczeniu EGPA, a w niektórych badaniach podano wręcz, że lek stosowany był poza wskazaniem (*off-label*), gdyż ówczesnie nie był jeszcze zatwierdzony do stosowania we wskazaniu EGPA, w związku z czym lek podawaniu w dawkowaniu zalecanym dla ciężkiej astmy eozynofilowej.

Skuteczność kliniczna

W analizowanych badaniach obserwacyjnych oceniano skuteczność terapii benralizumabem chorych na EGPA. Dodatkowo w badaniu *Nolasco 2023*, w ramach podgrup, oprócz oceny benralizumabu, przedstawiono również ocenę terapii mepolizumabem. W badaniu *Cottu 2023* z kolei oprócz wyniku dla populacji ogólnej, przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania (lub nie) mepolizumabu.

W ramach oceny klinicznej w badaniach retrospektywnych jako główny punkt końcowy analizowano częstość występowania remisji klinicznej (w niektórych badaniach nazywanej odpowiedzią całkowitą), zdefiniowanej jako: brak aktywności choroby (wynik BVAS = 0) i zmniejszenie dawki prednizonu do ≤ 4 mg/dobę. Ponadto jako kolejny istotny punkt końcowy oceniano wpływ stosowania benralizumabu na zmniejszenie zużycia doustnych GKS. W badaniach oceniano także niepowodzenie leczenia i nawroty choroby, częstość zaostrzeń EGPA i astmy, oznaki i objawy EGPA (zajęcie narządów), ocenę czynności płuc, oraz wyniki zgłaszane przez pacjentów na podstawie kwestionariuszy dotyczących aktywności EGPA.

W badaniach prezentowano wyniki na poszczególnych etapach leczenia benralizumabem. We wszystkich dostępne były wyniki po 12

miesiącach leczenia (w *Nanzer 2020* po 48 tygodniach, czyli około 11,2 miesiącach), a w badaniach *Cottu 2023*, *Nolasco 2023* i *Nanzer 2024* także po 24 miesiącach. Badanie *BITE* ze względu na odmienną metodykę, składającą się z kilku etapów prezentowało wyniki w momencie rozpoczęcia leczenia BEN (faza wstępna), w trakcie leczenia (kolejne 24 tygodnie), w momencie zakończenia leczenia [EOT] (4 tyg. po podaniu ostatniej dawki leku i monitorowania bezpieczeństwa [kolejne 8 tyg.], łącznie 12 tygodni – pacjenci nie otrzymywali benralizumabu).

Remisja kliniczna, odpowiedź na leczenie, nawroty choroby. Po 12 miesiącach leczenia częstość remisji klinicznej wynosiła od 46,4% (*Bettiol 2023*) do prawie 70% (67,1% i 69,2% odpowiednio *Nanzer 2024* i *Nolasco 2023*). W dłuższym okresie obserwacji, po około 24 miesiącach, odsetki remisji wynosiły 49% (*Cottu 2023*) do 67,9% (*Nanzer 2024*). Uzyskiwane wyniki różniły się między badaniami, na co na pewno miały wpływ różnice populacyjne (badania RWE). Rozpatrując remisję kliniczną wg kryteriów EULAR w badaniu *Nolasco 2023*, które są nieco mniej restrykcyjne, wystąpiła ona u większego odsetkach chorych: 69,2% po 12 mies. i 88,5% po 24 mies. (w porównaniu do odpowiednio 42,3% i 69,2% wg ogólnej definicji).

W badaniu *Bettiol 2023* raportowano nawrót po wcześniejszej odpowiedzi całkowitej u 2/25 (8%) pacjentów w 6 miesiącu i 4/32 (12,5%) w 12 miesiącu. Z kolei w badaniu *Nolasco 2023* u 6/18 (33,3%) chorych uzyskujących remisję po 24 mies. leczenia wystąpił nawrót. Natomiast w badaniu *Nanzer 2024* 67,1% chorych z remisją kliniczną po 12 miesiącach byli także wolni od nawrotu choroby, a spośród 67,9% pacjentów z remisją po 2 latach, 43,3% było również wolnych od nawrotu. W tym najlepszą odpowiedź tzw. „*super-responders*” raportowano u 45,7% i

34,0% pacjentów odpowiednio po 1 roku i 2 latach.

Zaostrzenia choroby i manifestacje kliniczne. W badaniu *BITE* przedstawiono dane dotyczące zaostrzeń EGPA, a w *Cottu 2023* – zaostrzeń zapalenia naczyń, w pozostałych badaniach podano dane dotyczące częstości zaostrzeń astmy (*Bettiol 2023*, *Nolasco 2023*) lub zaostrzeniami ze strony układu oddechowego (*Mümmler 2024*).

- *BITE* – zaostrzenia EGPA wystąpiły u wszystkich 10 (100%) chorych w różnych momentach badania. Średnia roczna częstość zaostrzeń była istotnie statystycznie niższa ($p=0,008$) w trakcie leczenia (1,5) w porównaniu do etapu przed leczeniem (skryning) i po zakończeniu leczenia (4,6).
- *Cottu 2023* – zaostrzenia zapalenia naczyń u 7 pacjentów (11%), o medianie czasu trwania wynoszącej 10 miesięcy (IQR: 7–14).
- *Bettiol 2023* – odsetek pacjentów z zaostrzeniami astmy zmniejszył się wraz z rozpoczęciem stosowania benralizumabu: ≥ 1 ciężkie zaostrzenie astmy – z 66,1% do 5,9%; ≥ 1 ratunkowe podanie OCS – z 65,3% do 10,6%; ≥ 1 ratunkowe podanie SABA – z 52,1% do 3,5%; ≥ 1 ratunkowe podanie antybiotyku – z 33,1% do 3,5%; ≥ 1 przyjęcie na SOR związane z astmą – z 15,7% do 3,5% w 12 miesiącu.
- *Nolasco 2023* – u 61,5% chorych nie wystąpiły zaostrzenia astmy.
- *Mümmler 2024* – istotne statystycznie zmniejszenie częstości zaostrzeń ze strony układu oddechowego: mediana na początku 1 (IQR: 0-1) vs w 12 miesiącu 0 (IQR: 0-0), $p<0,01$.

Leczenie towarzyszące i zużycie doustnych GKS.

W analizowanych badaniach uczestniczyli chorzy z niekontrolowanymi objawami choroby mimo stosowania doustnych leków GKS. Ogółem w trakcie leczenia benralizumabem w badaniach uzyskano istotną redukcję dobowej dawki doustnych GKS, a u niektórych chorych udało się całkowicie odstawić GKS bez pogorszenia stanu pacjenta.

- *Nanzer 2020* – istotna statystycznie redukcja mediany dobowej dawki doustnych GKS z 15 mg/d (IQR: 10-20) do 5 mg/d (IQR: 1-6,5) odpowiednio w 24 i 48 tyg., zmiana była istotna statystycznie: $p=0,0018$. Mediana redukcji dawki prednizolonu wyniosła 65% w 48 tyg., a 89% chorych uzyskało medianę redukcji dawki o $\geq 50\%$.
- *BITE* – istotna statystycznie redukcja mediany dobowej dawki doustnych GKS z 15 (IQR: 10-15) w momencie rozpoczęcia leczenia benralizumabem, i uległa redukcji do 2 (IQR: 0-13) na końcu leczenia. Wyniki pokazują, że minimalne zużycie zostało zmniejszone w fazie leczenia BEN i po leczeniu w porównaniu z fazą przed, ale wyższe zużycie prednizonu w rzeczywistości wzrosło po zakończeniu fazy leczenia, gdy pacjenci zaprzestali leczenia benralizumabem. W momencie zakończenia leczenia 80% chorych stosowało dawkę < 5 mg/d, 50% uzyskało całkowite wycofanie prednizonu, a 30% nie uzyskało zmniejszenia dawki.
- *Bettiol 2023* – istotna statystycznie redukcja mediany dobowej dawki doustnych GKS z 10,0 mg/d (IQR: 5,0-12,5) do 2,5 mg/d (IQR: 0,0-5,0) w 12 mies. Odsetek stosujących GKS zmniejszył się z 93% do 62% w 12 mies.; konwencjonalne syntetyczne LMPCh – redukcja z 33% do 21%; ICS/LABA – redukcja z 97% do 80%, terapia wziewna przy zajęciu ENT – redukcja z 64% do 47% w 12 miesiącu.
- *Cottu 2023* – redukcja mediany dobowej dawki prednizonu z 10 mg/d (IQR: 7-16) do 0 (IQR: 0-5) w 24 miesiącu. Całkowita redukcja GKS – 37,7% chorych. Wycofanie dodatkowego leku immunosupresyjnego – 25,0%.
- *Nolasco 2023* – istotna statystycznie redukcja dawki doustnych GKS w miesiącach 3, 6, 12, 24. Całkowita redukcja GKS – 32% chorych; redukcja dawki o $\geq 75\%$ – 76% chorych; uzyskanie dawki ≤ 5 mg/d – 100% w 24 miesiącu. Ogółem jakąkolwiek redukcję dawki ($> 0\%$) uzyskało 96% chorych w 24 miesiącu.
- *Nanzer 2024* – redukcja średniej dobowej dawki doustnych GKS z 13,1 mg/d (10,5) do 3,6 mg/d (SD: 6,6) po 2 latach. Całkowita redukcja GKS – 68,3% chorych; redukcja dawki o $> 50\%$ – 78,0% chorych po 2 latach.
- *Mümmeler 2024* – istotna statystycznie redukcja mediany dobowej dawki doustnych GKS z 8 mg/d (IQR: 4-15) do 2 mg/d (IQR: 0-5) w 12 mies., $p=0,003$. Całkowita redukcja GKS – 46% chorych w 12 miesiącu.

Biomarkery stanu zapalnego i aktywności choroby. Hipereozynofilia (zwiększona liczba eozynofili we krwi) jest cechą charakterystyczną i biomarkerem stanu zapalnego chorych na EGPA. W analizowanych badaniach w wyniku leczenia benralizumabem zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby eozynofili we krwi, przeważnie całkowite.

- *Nanzer 2020* – całkowita redukcja eozynofili z krwi.

- *Nolasco 2023* – w trakcie leczenia mediana liczby eozynofili wynosiła 0 komórek/ μl (IQR: 0-0), $p < 0,0001$ w każdym punkcie czasowym.
- *BITE* – istotna redukcja liczby eozynofili pomiędzy etapem przed leczeniem BEN vs w trakcie leczenia, średnia geometryczna 265 vs 1,1 komórek/ μl , $p < 0,0001$.
- *Bettiol 2023* – istotna redukcja mediany liczby eozynofili z 570,0 komórek/ μl (IQR: 410,0-1088,0) do 0,0/ μl (IQR: 0,0-10,0) w 12 mies., $p < 0,0001$ (u chorych z dostępnymi danymi dla wszystkich punktów czasowych, test Dunn's dla par porównań).
- *Mümmeler 2024* – redukcja mediany liczby eozynofili z 0,12 komórek/l (IQR: 0,05-0,34) do 0 komórek/l (IQR: 0-0) w 12 miesiącu.
- *Cottu 2023* – u większości pacjentów liczba eozynofili była niewykrywalna podczas obserwacji.

Inne markery stanu zapalnego – nie wykazano istotnych statystycznie zmian wartości w trakcie leczenia – liczba białych krwinek we krwi, CRP, troponina T, kreatynina w *Nanzer 2020*; ESR, CRP, IgE w *BITE*. Natomiast w badaniu *Nolasco 2023* raportowano istotną redukcję mediany liczby bazofili we krwi po 12 mies., z 70 komórek/ μl (IQR: 40,5-92,5) do 0 (IQR: 0-30), $p < 0,0001$.

Ocena czynności płuc. Ocena czynności płuc wykonywano za pomocą oceny zmian wartości parametrów spirometrycznych (FEV1, FVC, FEF, MEF, RV) oraz zmian zawartości FeNO w wydychanym powietrzu.

- *Nanzer 2020* – brak istotnych statystycznie zmian wartości parametrów

spirometrycznych w trakcie leczenia (ocena zmian wartości FEV1).

- *BITE* – brak istotnych statystycznie zmian na poszczególnych etapach badania; co prawda średnia wartość należnej FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela była wyższa w trakcie fazy leczenia benralizumabem w porównaniu z okresem przed leczeniem (skryning), etapem leczenia wstępnego i etapem wyplukiwania po leczeniu, ale uzyskane ale wartości nie różniły się istotnie statystycznie, $p = 0,25$.
- *Bettiol 2023*, *Cottu 2023*, *Mümmeler 2024* – korzystny i istotny statystycznie wpływ leczenia benralizumabem na czynność płuc.
- *Bettiol 2023* – istotna statystycznie poprawa wartości należnej FEV1; wzrost mediany wartości z 78,0% do 95,0% w 12 miesiącu, $p < 0,0001$ (u chorych z dostępnymi danymi dla wszystkich punktów czasowych, test Dunn's dla par porównań).
- *Cottu 2023* – istotna statystycznie poprawa analizowanych parametrów spirometrycznych: zwiększenie wartości FEV1, FVC% i FEV1/FVC% względem wartości początkowej w kolejnych miesiącach leczenia, aż do 12 i 24 miesiąca. Średnia wartość FEV1 wzrosła z 2,45 l do 2,78 l po 2 latach leczenia benralizumabem, a średnia wartość należnej FEV1 – z 73,9% do 85,1% po 2 latach. Ocena FEF25-75% – brak istotnych statystycznie zmian w czasie.
- *Mümmeler 2024* – istotna statystycznie poprawa niektórych z analizowanych parametrów spirometrycznych – wartości należnej FEV1 (zwiększenie z 75% do 82% w 12 mies., $p = 0,04$) i wartości należnej MEF25-75 (zwiększenie z 44%

do 58% w 12 mies., $p < 0,01$). Ocena FVC i RV – brak istotnych statystycznie zmian w czasie.

Wzrost FeNO w wydychanym powietrzu świadczy o zwiększonym stanie zapalnym dróg oddechowych, a więc o pogorszeniu się stanu pacjenta. W badaniach *Nanzer 2020*, *BITE* i *Mümmeler 2024* nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w trakcie leczenia.

Parametry oceny jakości życia i aktywności choroby. Narzędzia służące do oceny: kwestionariusz BVAS – ocena aktywności EGPA [wyższe wyniki → większe nasilenie/ciężkość choroby]; kwestionariusz ACQ/ACQ6 – ocena kontroli astmy [wyższe wyniki → gorsza kontrola astmy]; test ACT – ocena kontroli astmy [niższe wyniki → gorsza kontrola astmy]; kwestionariusz AQLQ – jakość życia związana z astmą [niższe wyniki → pogorszenie stanu chorego]; test SNOT-22 – wpływ objawów zatokowo-nosowych na jakość życia [wyższe wyniki → gorsza HRQoL].

- Ocena aktywności choroby za pomocą kwestionariusza BVAS (*Nanzer 2020*) – zmniejszenie aktywności choroby – istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku z 7,91 (SD: 3,27) do 3,44 (SD: 2,99) w 48 tygodniu, $p = 0,0007$; zmniejszenie mediany wyniku z 3,0 (IQR: 2,0-8,0) do 0,0 (IQR: 0,0-1,0) w 12 miesiącu (*Bettiol 2023*). Z kolei w dłuższym okresie obserwacji, po 24 miesiącach leczenia benralizumabem w badaniu *Cottu 2023* stwierdzono całkowitą utratę aktywności choroby [BVAS = 0] (*Cottu 2023*) – zmniejszenie mediany wyniku z 2 (IQR: 2-4) do 0 (IQR: 0-0) w 24 miesiącu leczenia. Istotna redukcja wyniku BVAS względem wartości początkowej: *Nolasco 2023*, *Nanzer 2024*

($p < 0,0001$). Odsetek pacjentów z chorobą aktywną [BVAS > 0] – zmniejszył się z 77,1% do 7,5% po 2 latach (*Nanzer 2024*). W badaniu *BITE* – brak istotnych statystycznie zmian wyniku BVAS od rozpoczęcia badania do jego zakończenia.

- Ocena kontroli astmy za pomocą kwestionariusza ACQ (*Nanzer 2020* i *Nanzer 2024*) – istotna poprawa kontroli astmy; redukcja średniego wyniku ACQ z 2,13 (SD: 0,98) na początku badania do 1,03 (SD: 0,71) po 48 tygodniach (ok 11,2 mies.), $p = 0,012$ (*Nanzer 2020*); oraz redukcja średniego wyniku ACQ6 z 1,6 (SD: 1,3) do 1,0 (SD: 1,1) po 2 latach, $p < 0,05$ (*Nanzer 2024*). W badaniu *BITE* średni wynik ACQ był istotnie wyższy po zakończeniu leczenia benralizumabem niż w trakcie leczenia, $p = 0,01$ – co świadczy o tym, że zaprzestanie stosowania tego leku skutkowało pogorszeniem kontroli astmy.
- Ocena kontroli astmy za pomocą testu ACT (*Mümmeler 2024*, wyniki dostępne u 8/15 chorych) – poprawa kontroli astmy, ale obserwowane zmiany nieistotne statystycznie; wzrost mediany wyniku z 18 (IQR: 14-22) do 23 (IQR: 21-25) w 12 miesiącu. W przypadku analizy odsetka chorych uzyskujących dobrze kontrolowaną astmę (ACT ≥ 20), częściowo kontrolowaną astmę (ACT 16-19) lub brak kontroli astmy (ACT < 16), wykazano, że po 12 miesiącach leczenia benralizumabem istotnie więcej chorych uzyskało kontrolę astmy, $p = 0,029$.
- Jakość życia związana z astmą na podstawie AQLQ (*Nanzer 2020*) – istotna w wyniku leczenia benralizumabem: zwiększenie średniego wyniku z 4,15 (SD: 1,41) do 5,5 (SD: 1,27) w 48 tyg.,

$p=0,013$. Przeciwnie, w *BITE* – brak istotnych statystycznie zmian wyniku AQLQ od rozpoczęcia badania do jego zakończenia.

- Ocena wpływu manifestacji zatokowo-nosowych za pomocą kwestionariusza *SNOT-22* (*Nanzer 2020*) – istotna poprawa w wyniku leczenia benralizumabem; zmniejszenie średniego wyniku z 5,7 (SD: 20,8) do 20,9 (SD: 12,5) w 48 tyg., $p=0,004$.
- *Nanzer 2020* – istotnie lepsza kontrola choroby w wyniku leczenia benralizumabem.
- Manifestacje kliniczne związane z EGPA (*Bettiol 2023*) – redukcja odsetka pacjentów z aktywnymi manifestacjami płucnymi, ENT i ogólnoustrojowymi oraz neuropatią obwodową.

Dodatkowe analizy na podstawie pojedynczych badań. W badaniu *Nolasco 2023* przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie aktualnie stosowanego leczenia – benralizumabem lub mepolizumabem (jednak leki te nie stanowiły pełnoprawnych grup kontrolnych, lecz wyróżniono je w ramach analizy podgrup, a główne wyniki prezentowano dla całej populacji leczonej lekami biologicznymi anty-IL-5/Ra).

Autorzy badania na podstawie uzyskanych wyników wskazują, że zarówno benralizumab, jak i mepolizumab są skuteczne w kontrolowaniu objawów EGPA ze strony układu oddechowego i ogólnoustrojowego, jednocześnie wywierając korzystne długoterminowe efekty leczenia i umożliwiają zmniejszenie zużycia doustnych GKS/LMPCh.

Bezpieczeństwo

Ogółem we wszystkich badaniach benralizumab był dobrze tolerowany. W badaniach *BITE* i

Nolasco 2023 stwierdzono, że większość odnotowanych AEs miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i (w *BITE*) nie uznano ich za związane z benralizumabem. W badaniu *Nanzer 2020* nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych ograniczających leczenie, a w *Nanzer 2024* nie odnotowano żadnych poważnych (*severe*) AEs. Autorzy badania *Mümmler 2024* podali informację, że podczas terapii benralizumabem zdarzenia niepożądane są minimalne w porównaniu z GKS lub klasycznymi lekami immunosupresyjnymi i leczenie benralizumabem może potencjalnie zmniejszyć zużycie niektórych z tych terapii.

Wnioski

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (z ang. *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*, EGPA; w literaturze opisywana również pod nazwą zespół Churga-Strauss, jest rzadką chorobą autoimmunologiczną. Głównym objawem jest ciężka astma, która może zagrażać życiu, znacząco obniżając jakość życia i zazwyczaj wymagając długoterminowego leczenia doustnymi GKS, z towarzyszącymi powikłaniami związanymi z tym leczeniem. Objawy neurologiczne, jak neuropatia obwodowa, dotyczą większości pacjentów, powodując ból neuropatyczny oraz deficyty sensoryczne i motoryczne. Główne manifestacje kardiologiczne obejmują kardiomiopatię, zapalenie osierdzia i zapalenie mięśnia sercowego, i są związane z gorszym rokowaniem i zwiększonym ryzykiem zgonu. Pacjenci doświadczają szeregu innych objawów, związanych z zajęciem nerek, takich jak kłębuszkowe zapalenie nerek lub przewodu pokarmowego, takich jak ból brzucha, krwawienie i zapalenie jelita grubego, a także objawów skórnych, w tym plamicy, guzków podskórnych i pokrzywki, oraz

ogólnoustrojowych, takich jak utrata masy ciała, zmęczenie, gorączka i ból.

umożliwiają zmniejszenie ich dawki albo całkowite odstawienie.

Celem nowoczesnego leczenia przyczynowego pacjentów z EGPA jest kontrola aktywnego zapalenia i supresja odpowiedzi immunologicznej w celu wywołania długotrwałej remisji i zapobiegania nawrotom choroby, z jednoczesną minimalizacją stosowanej dawki doustnych GKS i powikłań leczenia. Mepolizumab jest pierwszym lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu EGPA, o udowodnionej skuteczności klinicznej w porównaniu z placebo, znamienne zwiększającym częstość remisji i możliwość zmniejszenia dawki doustnych GKS. Benralizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem IL-5 i bezpośrednio oraz szybko zmniejsza eozynofilię we krwi, jest kolejnym lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu EGPA.

We wiarygodnym badaniu rejestracyjnym RCT z podwójnym zaślepieniem *MANDARA* wykazano, że benralizumab jest nie gorszy niż mepolizumab w ocenie istotnych klinicznie punktów końcowych, jak remisje EGPA oraz charakteryzuje się co najmniej podobną skutecznością w ocenie pozostałych parametrów (nawroty EGPA, ciężkość objawów, kontrola astmy oraz zajęcia nosa i zatok, jakość życia, bezpieczeństwo), a zwłaszcza szybkości i wielkości zmniejszenia eozynofilii oraz dawki doustnych GKS. Odnalezione badania obserwacyjne, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) potwierdziły korzyści z terapii benralizumabem dla pacjentów z EGPA oraz brak różnic z mepolizumabem. Benralizumab skutecznie zmniejsza liczbę eozynofiliów we krwi. Dzięki zmniejszeniu zapalenia i deplecji eozynofilii, benralizumab zapobiega uszkodzeniom narządów i prowadzi do remisji EGPA, jednocześnie uniezależniając chorych od konieczności przewlekłego stosowania doustnych GKS,

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Fasentra® (benralizumabu) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną (nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie) postać eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) w ramach programu lekowego.

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 z dnia 24 października 2023 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 (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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 (■■■■) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (■■■■) do uzyskania konsensusu.

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 29 lipca 2024 r.):

- *European Alliance of Associations For Rheumatology (EULAR): 2016-2024;*
- *American College of Rheumatology (ACR): 2009-2023;*
- *British Society for Rheumatology (BSR): 2018-2024;*
- *International Vasculitis and ANCA Workshop: 2017, 2019 i 2024;*
- *American Thoracic Society (ATS): 2023-2024;*
- *British Thoracic Society (BTS; Winter Meeting): 2022-2023;*
- *European Respiratory Society (ERS): 2017-2023;*
- *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI): 2016-2024;*
- *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI): 2016-2023.*

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 strategię 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 badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"churg strauss syndrome"[mh]
2	egpa[tw]
3	"churg strauss"[all]
4	"eosinophilic granulomatosis with polyangiitis"[all]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	benralizumab[nm] OR benralizumab[all]
7	#5 AND #6

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

Nr	Kwerendy
1	'churg strauss syndrome'/de AND [embase]/lim
2	'egpa':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn AND [embase]/lim
3	'churg strauss' AND [embase]/lim
4	'eosinophilic granulomatosis with polyangiitis' AND [embase]/lim
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	'benralizumab'/exp AND [embase]/lim
7	#5 AND #6

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

Nr	Kwerendy
1	[mh "churg strauss syndrome"]
2	egpa:ti,ab,kw
3	"churg strauss"
4	"eosinophilic granulomatosis with polyangiitis"

Nr	Kwerendy
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	benralizumab
7	#5 AND #6

Wyszukiwanie przeprowadzono do 29 lipca 2024 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Fasentra 2024*). 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. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i więcej; rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, w tym kryteriami klasyfikacyjnymi wg ACR/EULAR; aktywna postać EGPA (BVAS > 0) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR: <ul style="list-style-type: none"> <i>postać nawracająco-ustępująca</i> definiowana jako co najmniej jeden nawrót choroby (BVAS > 0), pomimo stosowania skojarzonego leczenia podtrzymującego, w tym glikokortykosteroidów w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatiopryny lub metotreksatu lub mykofenolanu mofetylu, <i>postać oporna na leczenie</i> definiowana jako: <ul style="list-style-type: none"> brak uzyskania co najmniej remisji choroby (BVAS = 0 przy jednocześnie przyjmowanej dawce glikokortykosteroidów <7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon) pomimo stosowania zalecanego przez ACR/EULAR skojarzonego leczenia indukującego remisję w pierwszej linii, w tym glikokortykosteroidów w rekomendowanych dawkach w postaci doustnej lub dożylniej oraz co najmniej jednego leku cytotoksycznego lub immunosupresyjnego lub biologicznego, jak cyklofosfamid lub azatiopryna lub metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub rytuksymab, lub nawrót choroby (BVAS > 0) u pacjentów stosujących skojarzone leczenie 	<ul style="list-style-type: none"> Badania rekrutujące pacjentów z innymi jednostkami chorobowymi (np. astma ciężka), a wyniki dla chorych z towarzyszącym rozpoznaniem EGPA prezentowano jedynie w postaci analizy podgrup Badania, gdzie rozpoznanie EGPA postawiono w przeszłości, a obecna aktywność choroby obejmowała jedynie objawy ciężkiej astmy (bez aktywnych objawów ze strony innych układów czy narządów) – tacy pacjenci są obecnie objęci refundacją w ramach programu leczenia astmy ciężkiej niekontrolowanej Inne układowe zapalenia naczyń Brak aktywności choroby (postaci nawracająco-ustępującej lub odpornej na leczenie) Obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	podtrzymujące, w tym glikokortykosteroidy w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon oraz azatioprynę lub metotreksat lub mykofenolan mofetylu, w przypadku zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów do $< 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon.	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Benralizumab (BEN) stosowany zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego 	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku badań obserwacyjnych prowadzonych często przed rejestracją benralizumabu w EGPA dopuszczano dawkowanie zarejestrowane w leczeniu astmy ciężkiej
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Mepolizumab (MEP) stosowany zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego 	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku badań obserwacyjnych dopuszczano dawkowanie zarejestrowane w leczeniu astmy ciężkiej
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> Remisja EGPA (częstość uzyskiwania remisji wg predefiniowanych kryteriów, czas trwania remisji) Dawkowanie doustnych GKS Aktywność choroby (ocena wg skali BVAS) Złożone punkty końcowe obejmujące kryteria remisji i dawki doustnych GKS Nawrót EGPA (czas do nawrotu choroby, czas do poważnego nawrotu choroby, ARR) Ocena uszkodzeń narządów (VDI) i nasilenia objawów (kontrola objawów astmy [ACQ-6, ACT]; objawów zatokowo-nosowych [SNOT-22, SSQ]; PGIS) Czynność płuc Eozynofilia Jakość życia/PROs, absenteizm, prezenteizm Bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> Farmakokinetyka/farmakodynamika leku Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo 	<ul style="list-style-type: none"> Badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach Badania przedkliniczne i na zdrowych ochotnikach Analizy ekonomiczne, badania kosztów Opisy przypadków, serie przypadków Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowego artykułu

ARR – roczna częstość nawrotów (z ang. *Annualized Relapse Rate*); ACQ-6 – *Asthma Control Questionnaire*; PGIS – *Patient Global Impressions of Severity*; SNOT-22 – *Sino-Nasal Outcome Test-22 Questionnaire*; SSQ – *Sino-nasal Symptoms Questionnaire*; GKS – glikokortykosteroidy

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

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.

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 w populacji docelowej, 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.

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 (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. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały benralizumab w populacji chorych na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA). Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■) 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 (■■■■■).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■) 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 6.4 (*Sterne 2019, Higgins 2023*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). 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).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2023). 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. 4.0.3 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączonej opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2023).

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).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 29.07.2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 76 w Pubmed, 258 w Embase i 14 w Cochrane (łącznie 348, w tym 80 duplikaty). Wśród nich zidentyfikowano 126 opracowania wtórne, spośród których 25 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo benralizumabu w leczeniu pacjentów z eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (EGPA).

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 3 przeglądy systematyczne: *Griscti Soler 2022*, *Koga 2022* oraz *Kouverianos 2023*.

Celem przeglądu *Griscti Soler 2022* było podsumowanie dostępnych danych dotyczących skuteczności benralizumabu w leczeniu rzadkich pierwotnych eozynofilowych chorób płuc, takich jak eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń, przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc i alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (ekstrahowano dane wyłącznie dla populacji docelowej w niniejszym raporcie, tj. pacjentów z EGPA). W pozostałych przeglądach uwzględnionych w analizie oceniano wyłącznie skuteczność terapii stosowanych wśród pacjentów z eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń, w opracowaniu *Kouverianos 2023* analizowano następujące terapie przeciweozynofilowe: mepolizumab, benralizumab i reslizumab, a w opracowaniu *Koga 2022* – tylko benralizumab. Do wszystkich analizowanych przeglądów (*Griscti Soler 2022*, *Koga 2022*, *Kouverianos 2023*) włączono 3 badania prospektywne: *Nanzer 2020*, *Guntur 2021* i *Padoan 2020* oraz od 11 do 14 opisów przypadków (pewne różnice dotyczące włączonych opisów przypadków wynikały z różnych dat wyszukiwania oraz kryteriów włączenia [w przeglądzie *Griscti Soler 2022* wymagano stwierdzenia objawów ze strony układu oddechowego]). Do niniejszego raportu włączono dwa spośród wymienionych powyżej badań: *Nanzer 2020* oraz *Guntur 2021*. Badanie *Padoan 2020* również zostało odnalezione w ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego, jednak wykluczono je z niniejszego raportu po analizie w pełnym tekście z powodu oceny nieodpowiedniej populacji. Do badania włączano chorych z ciężką astmą i EGPA, jednak kryteria ciężkości choroby odnosiły się do astmy, a nie objawów EGPA (u wszystkich chorych obecne było zajęcie zatok, ale tylko u jednego neuropatia, nie było pacjentów z zajęciem serca czy skóry). Głównym celem badania *Padoan 2020* było leczenie astmy, a nie EGPA. Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji do niniejszego raportu nie włączano również opisów przypadków. W wymienionych przeglądach, zwrócono uwagę na ograniczoną dostępność dowodów naukowych wysokiej jakości i brak możliwości uwzględnienia we wnioskowaniu wyników kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, w tym kontekście

autorzy przeglądów wspominali o będącym wówczas w toku badaniu RCT MANDARA (NCT04157348). Przed przeprowadzeniem własnego wyszukiwania opublikowane zostały wyniki próby MANDARA i badanie to włączono do niniejszego raportu.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Autorzy przeglądów uwzględnionych w analizie (*Griscti Soler 2022, Koga 2022, Kouverianos 2023*) stwierdzili następujące działania benralizumabu, obserwowane wśród pacjentów z EGPA:

- zmniejszenie zapotrzebowania na stosowanie steroidów – redukcja dawki dobowej GKS lub ich całkowite odstawienie (*Griscti Soler 2022, Koga 2022, Kouverianos 2023*),
- zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych (*Griscti Soler 2022*),
- poprawa w zakresie wybranych parametrów czynności płuc (*Griscti Soler 2022*),
- całkowita eliminacja eozynofiliów z krwi obwodowej (*Griscti Soler 2022, Koga 2022, Kouverianos 2023*),
- poprawa w zakresie kardiologicznych i/lub neurologicznych powikłań choroby (*Koga 2022, Kouverianos 2023*),
- zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby, obserwowane w trakcie terapii, nieutrzymujące się po zakończeniu leczenia (*Griscti Soler 2022*),
- poprawa w zakresie nasilenia objawów astmy (wg kwestionariusza ACQ) oraz aktywności EGPA (wg kwestionariusza BVAS) (*Koga 2022*),
- skuteczność w leczeniu pacjentów z chorobą oporną na mepolizumab (*Griscti Soler 2022, Koga 2022, Kouverianos 2023*),
- związek pomiędzy obecnością przeciwciał ANCA oraz skutecznością benralizumabu nie jest jasny (*Koga 2022, Kouverianos 2023*).

Na podstawie dostępnych danych (opisy przypadków, badania prospektywne), autorzy przeglądów *Griscti Soler 2022, Koga 2022, Kouverianos 2023* stwierdzili skuteczność benralizumabu w leczeniu pacjentów z EGPA. Jako główne ograniczenie przeprowadzonych przeglądów wskazywano niewielką liczbę

odnalezionych badań oceniających benralizumab w populacji pacjentów z EGPA oraz brak danych o wysokiej wiarygodności, pochodzących z badań z randomizacją.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w poniższych tabelach. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Griscti Soler 2022</i>	–	–	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Kouverianos 2023</i>	–	–	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Koga 2022</i>	–	+/-	–	–	+	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanym przeglądzie systematycznym otrzymał on krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie benralizumabu w leczeniu chorych na eozynofilową ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (EGPA).

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Griscti Soler 2022</p> <p>Celem przeglądu jest podsumowanie informacji na temat skuteczności benralizumabu w leczeniu rzadkich pierwotnych eozynofilowych chorób płuc, takich jak eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń, przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, Google Scholar (do 30.05.2022)</p> <p>Podano słowa kluczowe. Nie przedstawiono zastosowanych kwerend wyszukiwania.</p> <p>Podano informacje o zastosowanych restrykcjach językowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: dorośli pacjenci z objawami ze strony układu oddechowego z rozpoznaniem jednej z pierwotnych eozynofilowych chorób płuc: EGPA, przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna Oceniana interwencja: benralizumab Punkty końcowe: nie podano Rodzaj badań: badania pierwotne <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Ocena benralizumabu w populacji pacjentów z EGPA, z objawami ze strony układu oddechowego: 2 badania włączone do niniejszego raportu: <i>Guntur 2021</i>, <i>Nanzer 2020</i> oraz 12 publikacji niepełniających przyjętych kryteriów włączenia (1 badanie prospektywne i 11 opisów przypadków).</p> <p>Dodatkowo, badania, w których oceniano benralizumab w innych populacjach (przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna).</p>	<p>Wyniki skuteczności BEN</p> <p>Wyniki badania <i>Guntur 2021</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowite odstawienie OCS po 24 tyg. leczenia: 5/10 pacjentów zmniejszenie częstości zaostrzeń w trakcie terapii BEN, nieutrzymujące się po zaprzestaniu leczenia <p>Wyniki badania <i>Nanzer 2020</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> redukcja dawki OCS o >50%: 8/11 pacjentów po 24 tyg. leczenia i 8/9 pacjentów po 48 tyg. leczenia <p>Wyniki badań <i>Guntur 2021</i> i <i>Nanzer 2020</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak statystycznie istotnej poprawy w zakresie FEV1 i FeNO, pomimo zmniejszenia częstości zaostrzeń przebiegających z objawami ze strony układu oddechowego 	<p>W populacji chorych z EGPA u większości pacjentów benralizumab powodował całkowitą eliminację eozynofilów z krwi obwodowej, zmniejszenie stosowanej dawki dobowej GKS, redukcję częstości zaostrzeń choroby oraz zmniejszenie nasilenia objawów ze strony układu oddechowego.</p> <p>U pacjentów z EGPA oporną na leczenie mepolizumabem obserwowano dobrą odpowiedź na terapię benralizumabem stosowanym w dawce rekomendowanej w terapii ciężkiej astmy.</p> <p>Dostępne dane (badania prospektywne, opisy przypadków) wskazują na korzyści kliniczne ze stosowania benralizumabu w leczeniu EGPA i innych pierwotnych eozynofilowych chorób płuc, co może stanowić alternatywę dla standardowej terapii doustnymi GKS, jednak konieczne jest potwierdzenie tych obserwacji w kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Koga 2022</p> <p>Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu oraz podsumowanie perspektyw dotyczących jego zastosowania w leczeniu pacjentów z EGPA, z zależnością od steroidów.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Web of Science (do 28.01.2022)</p> <p>Podano słowa kluczowe. Nie przedstawiono zastosowanych kwerend wyszukiwania.</p> <p>Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: EGPA Oceniana interwencja: benralizumab Punkty końcowe: nie podano Rodzaj badań: nie podano <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>2 badania włączone do niniejszego raportu: <i>Guntur 2021</i>, <i>Nanzer 2020</i> oraz 14 publikacji niespełniających przyjętych kryteriów włączenia (1 badanie prospektywne i 13 opisów przypadków).</p>	<p>Wyniki skuteczności BEN¹:</p> <p>Wyniki badania <i>Guntur 2021</i>, N = 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Czas leczenia:</u> 24 tygodnie <u>Dawkowanie OCS,</u> średnia geometryczna (95% CI) [mg]: 11,6 (6,4; 20,5) wyjściowo vs 5,3 (2,6; 9,85) po zakończeniu leczenia <u>Całkowite odstawienie OCS,</u> n/N (%): 5/10 (50%) <u>Wynik w kwestionariuszu ACQ,</u> średnia geometryczna (95% CI): 2,5 (1,7; 3,5) wyjściowo vs 2,7 (1,9; 3,8) po zakończeniu leczenia <u>Wynik w kwestionariuszu BVAS,</u> średnia: 10 – wyjściowo; brak istotnych zmian po zakończeniu leczenia <u>Poprawa w zakresie zmian kardiologicznych,</u> brak pacjentów ze zmianami w obrębie serca <u>Poprawa w zakresie neuropatii:</u> brak odpowiedzi (1 pacjent) <p>Wyniki badania <i>Nanzer 2020</i>, N = 11:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Czas leczenia:</u> 11 pacjentów było leczonych przez co najmniej 24 tygodnie, a 9 spośród tych pacjentów otrzymało 48 tygodni leczenia <u>Dawkowanie OCS,</u> mediana (IQR) [mg]: 15 (10; 20) wyjściowo vs 5 (5;10) po zakończeniu leczenia⁶ <u>Całkowite odstawienie OCS,</u> n/N (%): 2/9 (22,2%) <u>Wynik w kwestionariuszu ACQ,</u> średnia (-SD, +SD): 2,13 (1,15; 3,11)² wyjściowo vs 1,73 (0,16; 3,30)³ po zakończeniu leczenia⁶ <u>Wynik w kwestionariuszu BVAS,</u> średnia (-SD, +SD): 7,91 (4,64; 11,18)⁴ wyjściowo vs 3,45 (0,93; 5,97)⁵ po zakończeniu leczenia⁶ 	<p>Dostępne dane (badania prospektywne, opisy przypadków) wskazują na korzystny efekt benralizumabu w postaci zmniejszenia wymaganej dawki dobowej GKS. Benralizumab jest skuteczny w leczeniu pacjentów z EGPA opornych na leczenie mepolizumabem oraz pacjentów z niepodatnymi na leczenie powikłaniami kardiologicznymi lub neuropatycznymi.</p> <p>Obserwowana w trakcie terapii benralizumabem skuteczna eliminacja kluczowych w patofizjologii EGPA eozynofilów powinna skutkować zwiększeniem odsetka pacjentów osiągających remisję choroby.</p> <p>Związek pomiędzy obecnością przeciwciał ANCA u pacjentów z EGPA oraz skutecznością benralizumabu nie jest jasny.</p> <p>W celu wiarygodnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w leczeniu opornej EGPA, konieczne jest przeprowadzenie kontrolowanych badań klinicznych.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • <u>Poprawa w zakresie zmian kardiologicznych</u>: 2 pacjentów (poprawa) • <u>Poprawa w zakresie neuropatii</u>: 1 pacjent (poprawa) <p>Wyniki zbiorcze, N=41⁷:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Czas leczenia</u>, średnia (SD): 34,7 (2,75) • <u>Dawkowanie OCS</u>, średnia [mg]: 0-1000 wyjściowo vs 0-10 po zakończeniu leczenia • <u>Całkowite odstawienie OCS</u>, n/N (%): 15/37 (40,5%) • <u>Poprawa w zakresie zmian kardiologicznych</u>: n/N: 7/7 • <u>Poprawa w zakresie neuropatii</u>: n/N: 6/7 	
<p>Kouverianos 2023</p> <p>Celem przeglądu jest podsumowanie informacji na temat roli terapii przeciweozynofilowych w leczeniu EGPA.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: Medline,</p> <p>Podano słowa kluczowe. Nie przedstawiono zastosowanych kwerend wyszukiwania.</p> <p>Podano informacje o zastosowanych restrykcjach językowych.</p> <p>Przeszukano portale clinicaltrials.gov oraz World Health Organization trials.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceniana populacja: EGPA • Oceniana interwencja: terapie anty-IL5: benralizumab, mepolizumab, reslizumab • Punkty końcowe: nie podano • Rodzaj badań: badania przeprowadzone na ludziach <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Ocena benralizumabu w populacji pacjentów z EGPA: 2 badania włączone do niniejszego raportu: <i>Guntur 2021</i>, <i>Nanzer 2020</i>, przegląd systematyczny <i>Koga 2022</i> (opisany powyżej) oraz 15 publikacji niespełniających przyjętych kryteriów włączenia (1 badanie prospektywne i 14 opisów przypadków).</p> <p>Dodatkowo, badania, w których oceniano inne leki przeciweozynofilowe stosowane w leczeniu EGPA.</p>	<p>Ocena skuteczności BEN:</p> <p>Wyniki przeglądu systematycznego Koga 2022⁸:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BEN może zmniejszyć całkowitą liczbę krążących eozynofiliów o prawie 100% i nie promuje degranulacji eozynofiliów • U wszystkich pacjentów BEN zmniejszył dobową dawkę prednizonu do <10 mg, a u 80% pacjentów – <5 mg • Po leczeniu BEN, u 40% pacjentów możliwe było całkowite odstawienie glikokortykosteroidów <p>Wyniki badań prospektywnych⁹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie BEN pozwalało na istotne zmniejszenie dawki dobowej lub całkowite odstawienie efekt ograniczający konieczność stosowania GKS, chociaż ciężką astmą • Związek pomiędzy obecnością przeciwciał ANCA i odpowiedzią na leczenie BEN nie jest jasny 	<p>Na podstawie ograniczonych dowodów, stwierdzono, że benralizumab pozwala na zmniejszenie dawki dobowej lub całkowite odstawienie steroidów i może być skuteczny w leczeniu pacjentów z chorobą oporną na mepolizumab oraz w terapii powikłań kardiologicznych, neurologicznych i otolaryngologicznych.</p> <p>Mepolizumab jest lekiem skutecznym i bezpiecznym u pacjentów z EGPA, ma istotny efekt ograniczający konieczność stosowania GKS, chociaż prawie połowa pacjentów nie osiąga remisji choroby, co może być wynikiem heterogenicznego profilu EGPA i wskazuje na konieczność</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
				<p>przeprowadzenia dalszych badań w tym zakresie.</p> <p>Mepolizumab i benralizumab wykazują skuteczność w leczeniu pacjentów z EGPA oporną na inne leki.</p> <p>Terapie przeciweozynofilowe są skuteczne i bezpieczne u pacjentów z EGPA i mogą być atrakcyjną opcją leczenia dla pacjentów opornych na leczenie pierwszej linii, zmniejszają nasilenie objawów klinicznych, prowadzą do remisji choroby i pozwalają na zmniejszenie dawki dobowej GKS.</p>

- 1 autorzy przeglądu nie podali informacji na temat parametrów opisywanych przez podane wartości (np. mediana, średnia), odpowiednie informacje zaczerpnięto z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań: *Guntur 2021, Nanzer 2020*;
- 2 w publikacji źródłowej *Nanzer 2020* wynik przedstawiono jako średnia (SD): 2,13 (0,98);
- 3 w publikacji źródłowej *Nanzer 2020* wynik przedstawiono jako średnia (SD): 1,73 (1,57);
- 4 w publikacji źródłowej *Nanzer 2020* wynik przedstawiono jako średnia (SD): 7,91 (3,27);
- 5 w publikacji źródłowej *Nanzer 2020* wynik przedstawiono jako średnia (SD): 3,45 (2,52);
- 6 po 24 tygodniach leczenia;
- 7 dane łącznie dla pacjentów z badań *Guntur 2021* (N=10), *Padoan 2020* (N=5), *Nanzer 2020* (N=11) oraz 13 włączonych opisów przypadków (łącznie 15 pacjentów);
- 8 poniżej przedstawiono podsumowanie wyników przeglądu *Koga 2022* przedstawione przez autorów niniejszego przeglądu, szczegółowe wyniki przeglądu systematycznego *Koga 2022*, włączonego do niniejszego raportu, są przedstawione powyżej;
- 9 autorzy przeglądu podsumowali łącznie wyniki dla wszystkich 3 badań prospektywnych włączonych do opisywanego przeglądu: 2 badań włączonych do niniejszego raportu: *Nanzer 2020, Guntur 2021* oraz 1 badania niespełniającego przyjętych kryteriów włączenia.

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 29 lipca 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 348 trafień: 76 w Pubmed, 258 w Embase i 14 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 80 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 268 pozycje, spośród których 243 wykluczono na tym etapie – 4 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 55 było doniesieniami konferencyjnymi, a 126 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 50 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 5 oceniało niewłaściwą interwencję, a 3 nieprawidłową populację.

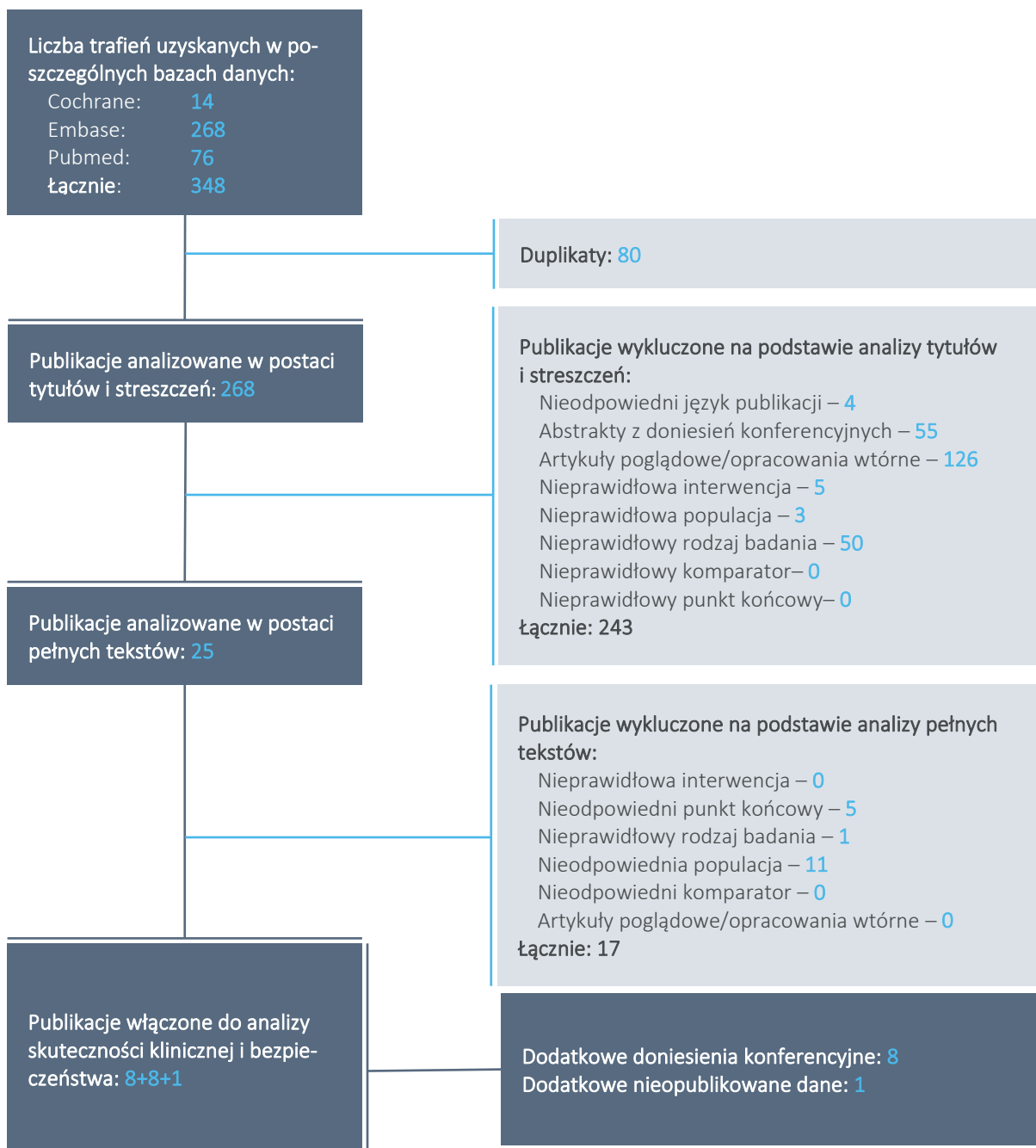
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 25 publikacji, spośród których 17 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 1 publikacja przedstawiała badanie o nieprawidłowej metodyce, a w 11 była oceniana nieodpowiednia populacja. 5 publikacji wykluczono z uwagi 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 8 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, prezentujących wyniki:

- 1 badania RCT – *MANDARA*, na podstawie pełnotekstowej publikacji *Wechsler 2024*;
- 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, typu pretest/postest:
 1. *Nanzer 2020* – prospektywne badanie obserwacyjne;
 2. *BITE (Guntur 2021, NCT03010436)* – prospektywne badanie pilotażowe;
 3. *Bettiol 2023* – retrospektywne badanie kohortowe w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE);
 4. *Cottu 2023* – retrospektywne badanie obserwacyjne;
 5. *Nolasco 2023* – retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), na podstawie danych z rejestru;
 6. *Nanzer 2024* – retrospektywne badanie kohortowe w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE);
 7. *Mümmeler 2024* – retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), na podstawie danych z rejestru.

Dodatkowo w ramach przeszukiwania konferencji włączono 8 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe wyniki do badania MANDARA: *Hellmich 2024, Merkel 2024, Nair 2024, Specks 2024, Wechsler 2023, Wechsler 2024a, Wechsler 2024b i Wechsler 2024c*), [REDACTED]

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 29 lipca 2024 roku.

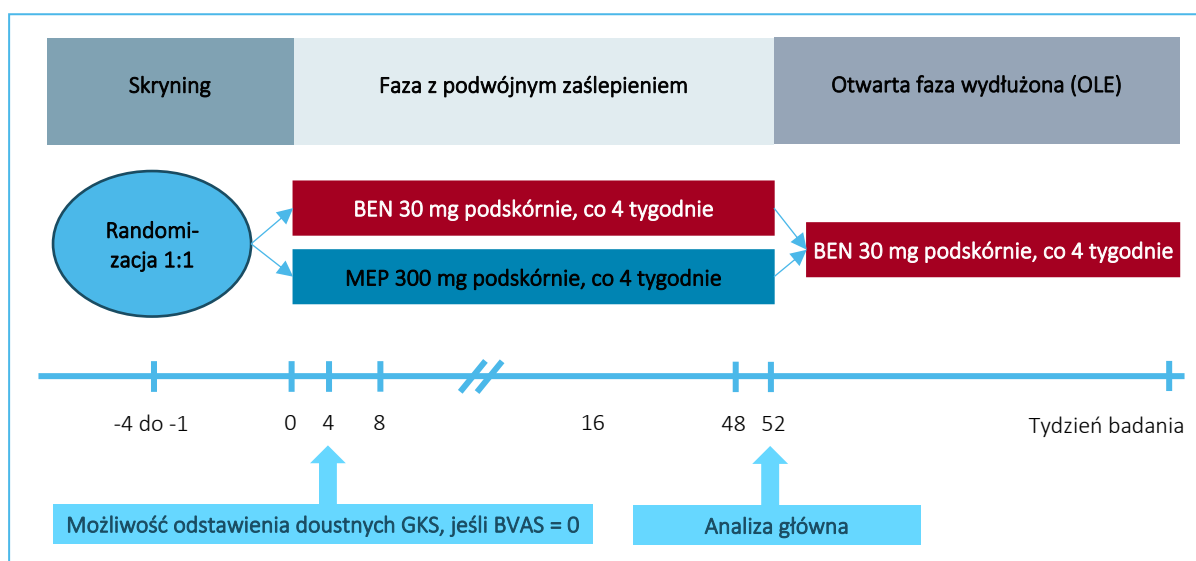
5 Benralizumab vs mepolizumab – badanie z randomizacją *MANDARA*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem – *MANDARA* (opisane w publikacji *Wechsler 2024* [redacted] oraz 8 doniesieniach konferencyjnych: *Hellmich 2024, Merkel 2024, Nair 2024, Specks 2024, Wechsler 2023, Wechsler 2024a, Wechsler 2024b i Wechsler 2024c*), które porównywało roczną terapię benralizumabem z mepolizumabem, obie stosowane wraz z leczeniem standardowym (SoC), w populacji chorych na aktywną postać eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA). Po okresie badania z podwójnym zaślepieniem przewidziano otwartą fazę wydłużoną, która ma trwać minimum rok.

Schemat badania *MANDARA* prezentuje poniższy wykres.

Wykres 2. Schemat badania *MANDARA*.



Głównym punktem końcowym w analizowanym badaniu było wystąpienie remisji, czyli uzyskanie wyniku BVAS = 0 i dawki doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48. Testowano hipotezę nie gorszej skuteczności (*non-inferiority*) benralizumabu w porównaniu do mepolizumabu w ocenie tego punktu końcowego. Badanie przeprowadzono w 50 ośrodkach z 9 krajów, a finansowała go AstraZeneca.

Szczegółowe informacje o metodyce badania *MANDARA* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania MANDARA, BEN vs MEP.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
MANDARA (Wechsler 2024, Hellmich 2024, Merkel 2024, Nair 2024, Specks 2024, Wechsler 2023, Wechsler 2024a, Wechsler 2024b i Wechsler 2024c); NCT04157348	non-inferiority*	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	52 tyg. [^]	Tak	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: 70 vs 70	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: populacja chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia	50 ośrodków z 9 krajów	AstraZeneca

* w celu jej wykazania dolna granica 95% CI dla różnicy wyrażonej w punktach procentowych w ramach oceny remisji musiała być większa niż -25 punktów procentowych;

[^] w okresie podwójnego zaślepienia; otwarta faza wydłużona w toku, która ma trwać minimum 1 rok.

Skryningowi w badaniu MANDARA poddano 157 chorych, z czego 17 nie spełniło kryteriów włączenia. Randomizacji poddano 140 pacjentów – połowa z nich otrzymała BEN, a reszta MEP. Przedwcześnie leczenie zakończył 1 pacjent otrzymujący benralizumab (wycofanie z badania) oraz 3 pacjentów stosujących mepolizumab (1 z powodu zdarzeń niepożądanych, a 2 wycofano z badania). Okres z podwójnym zaślepieniem ukończyło zatem odpowiednio 98,6% i 95,7% chorych. Do otwartej fazy wydłużonej badania włączono 128 (91,4%) chorych – 66 kontynuowało terapię BEN, natomiast 62 zmieniło leczenie MEP na terapię BEN (dane z doniesienia konferencyjnego *Specks 2024*).

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu MANDARA.

Punkt czasowy	Badanie MANDARA	
	BEN	MEP
Skryning	157	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczenie 	<ul style="list-style-type: none"> - niespełnienie kryteriów włączenia: 10 - wycofanie: 3 - zdarzenia niepożądane: 1 - inne przyczyny: 3 	
Randomizacja podczas okresu z podwójnym zaślepieniem	140	
Otrzymanie leczenia	70 (100%)	70 (100%)
Przedwcześnie zakończenie leczenia	1 (1,4%*)	3 (4,3%*)
- AEs	0 (0%)	1 (1,4%*)

Punkt czasowy	Badanie MANDARA	
	BEN	MEP
- wycofanie	1 (1,4%*)	2 (2,9%*)
Ukończenie okresu z podwójnym zaślepieniem	69 (98,6%*)	67 (95,7%*)
Analiza skuteczności	70 (100%)	70 (100%)
Analiza bezpieczeństwa	70 (100%)	70 (100%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jakość badania MANDARA oceniano za pomocą skali Jadad oraz narzędzia *Cochrane Risk of Bias* w wersji 2 – ROB2. Biorąc pod uwagę skalę Jadad, badanie uzyskało 5 na 5 punktów. Szczegóły tej oceny prezentuje kolejna tabela.

Tabela 10. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu MANDARA.

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
MANDARA	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub internetowego (IVRS/IWRS) z wykorzystaniem kodów randomizacyjnych. Czynnikiem stratyfikacji był region: Ameryka Północna, Japonia, reszta świata.	W celu utrzymania zaślepienia pacjenci otrzymywali 4 zastrzyki podczas każdej wizyty: jedno podskórne wstrzyknięcie BEN w dawce 30 mg i trzy podskórne wstrzyknięcia placebo, wizualnie odpowiadającego MEP lub trzy wstrzyknięcia podskórne MEP w dawce 100 mg i jedno podskórne wstrzyknięcie placebo, wizualnie dopasowanego do BEN.	Tak

Z kolei podsumowanie oceny dla wybranych punktów końcowych (punkty skuteczności klinicznej oraz oceny bezpieczeństwa) według narzędzia ROB2 podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla wybranych punktów końcowych w badaniu MANDARA.

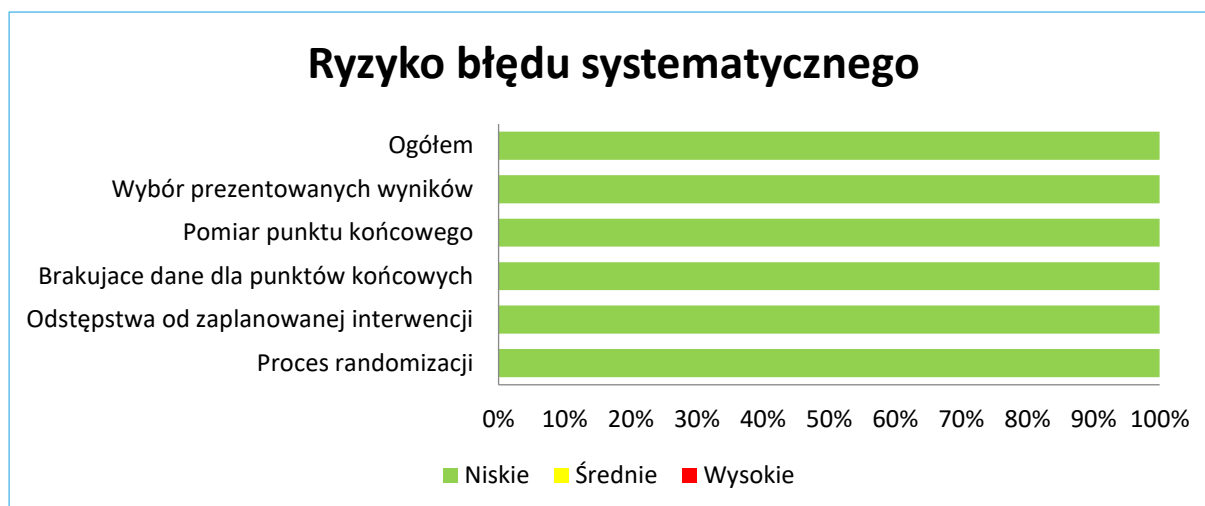
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Remisja w 36. i 48. tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena nawrotów	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
100% redukcja dziennej dawki doustnych GKS między 48., a 52. Tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena jakości życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ogółem, proces randomizacji zastosowany w badaniu był poprawny – pacjentów przydzielono w sposób losowy do ocenianych grup w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub

internetowego (IVRS/IWRS) z wykorzystaniem kodów randomizacyjnych. Czynnikiem stratyfikacji był region: Ameryka Północna, Japonia, reszta świata. Z uwagi na dobry opis randomizacji, poprawną metodę jej przeprowadzenia i utrzymanie utajnienia procesu randomizacji, ryzyko błędu systematycznego wynikające z nieprawidłowości procesu randomizacji oceniono na niskie. Również jako niskie określono ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – ocenę skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa przeprowadzono przeważnie w populacji chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej 1 dawkę terapii w okresie z podwójnym zaślepieniem. W dodatku leczenie zakończyło przedwcześnie tylko 2,9% chorych. Próba była prowadzona z podwójnym zaślepieniem (pacjenci otrzymywali 4 zastrzyki podczas każdej wizyty: jedno podskórne wstrzyknięcie BEN w dawce 30 mg i trzy podskórne wstrzyknięcia placebo, wizualnie odpowiadającego MEP lub trzy wstrzyknięcia podskórne MEP w dawce 100 mg i jedno podskórne wstrzyknięcie placebo, wizualnie dopasowanego do BEN), a większość punktów końcowych analizowano za pomocą ściśle określonych kryteriów – stąd ryzyko błędu systematycznego w ocenie punktów końcowych uznano za niskie. Nie stwierdzono, by dane wykorzystane w ocenie analizowanych punktów końcowych zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie.

Ocenę jakości badania według narzędzia ROB2 podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu MANDARA.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *MANDARA* włączano dorosłych pacjentów z udokumentowanym rozpoznaniem eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) ≥ 6 miesięcy przed skryningiem w oparciu o historię choroby lub obecność astmy oraz udokumentowanej eozynofilii ($>1,0 \times 10^9/l$ i/lub $>10\%$ leukocytów) oraz udokumentowane ≥ 2 z następujących dodatkowych cech EGPA: biopsja wykazująca histopatologiczne cechy eozynofilowego zapalenia naczyń lub okołonaczyniowy naciek eozynofilowy bądź ziarniniakowe zapalenie bogate w eozynofile; mono- lub polineuropatia; nieutralone nacieki w płucach; nieprawidłowość zatokowo-nosowa; kardiomiopatia; kłębuszkowe zapalenie nerek; krwotok pęcherzykowy; plamica wyczuwalna palpacyjnie czy dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ANCA), immunofluorescencja i/lub dodatni wynik testu na przeciwciała MPO i/lub PR3. Choroba musiała mieć postać nawracającą (≥ 1 potwierdzony nawrót EGPA w wywiadzie, tj. wymagający zwiększenia dawki doustnych GKS zainicjowanej przez badacza, rozpoczęcia/zwiększenia dawki terapii immunosupresyjnej lub hospitalizacji w ciągu ostatnich 2 lat, który wystąpił ≥ 12 tygodni przed skryningiem podczas przyjmowania doustnych GKS $\geq 7,5$ mg/dobę) lub oporną na leczenie (nieosiągnięcie remisji w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem, definiowanej jako BVAS = 0 i dawka doustnych GKS $\leq 7,5$ mg/dobę po leczeniu indukcyjnym według standardowego schematu przez ≥ 3 miesiące; LUB w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem nawrót objawów EGPA niekoniecznie zgodny z definicją podczas zmniejszania dawki doustnych GKS, występujący przy dowolnej dawce $\geq 7,5$ mg/dobę). Po wstępnym włączeniu i potwierdzeniu kryteriów włączenia (wizyta 1), potencjalnie kwalifikujący się pacjenci zostali włączeni do okresu przesiewowego trwającego od ≥ 1 do ≤ 4 tygodni, w którym to czasie musieli przyjmować stałą/stabilną dawkę doustnych GKS (7,5 do 50 mg/dobę doustnych GKS) przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2). Pacjenci otrzymujący terapię immunosupresyjną musieli otrzymywać stałą dawkę przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2) i powinni przyjmować tę samą dawkę przez cały okres zaślepienia etapu badania. Dozwolone było zmniejszenie dawki ze względów bezpieczeństwa.

Kryterium wykluczenia z udziału w próbie stanowiło rozpoznanie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (wcześniej znanej jako ziarniniakowatość Wegenera) lub mikroskopowe zapalenie naczyń. Czynnikiem dyskwalifikującym z badania było także niedawne lub trwające EGPA zagrażające narządom lub życiu, a także: nowotwór lub schorzenia wątroby występujące obecnie lub w przeszłości, choroba zakaźna lub zarażenia pasożytnicze, niedobór odporności lub dodatni wynik testu na obecność wirusa HIV,

alergia, nietolerancja lub anafilaksja na terapię biologiczną lub szczepionkę bądź alergia lub reakcja na badany produkt w wywiadzie oraz znane, istniejące wcześniej, istotne klinicznie nieprawidłowości endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne, oddechowe lub inne nieprawidłowości układu, które nie są związane z EGPA i nie są kontrolowane standardowym leczeniem. Zabronione były także niektóre leki, w tym dawka doustnych GKS >50 mg/dobę w okresie 4 tygodni przed początkiem badania, kortykosteroidy podawane dożylnie (IV), domięśniowo (IM) lub podskórnie (SC) w okresie 4 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2) czy terapia anty-TNF w ciągu 12 tygodni przed skryningiem (szczegółowe informacje na ten temat zebrano w tabeli poniżej).

Kolejna tabela prezentuje szczegółowo informacje na temat kryteriów włączenia/wykluczenia opisywanej próby z randomizacją.

Tabela 12. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania MANDARA.

Parametr	Badanie MANDARA
	Kryteria włączenia
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ udokumentowane rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA) ≥6 miesięcy przed skryningiem; na podstawie historii medycznej lub obecności astmy oraz udokumentowanej eozynofilii (>1,0 × 10⁹/l i/lub >10% leukocytów) oraz udokumentowania ≥2 z następujących dodatkowych cech EGPA <ul style="list-style-type: none"> – biopsja wykazująca histopatologiczne cechy eozynofilowego zapalenia naczyń, lub okołonaczyniowy naciek eozynofilowy, lub ziarniniakowe zapalenie bogate w eozynofile – mono- lub polineuropatia (deficyt motoryczny lub zaburzenia przewodzenia nerwowego) – nacieki w płucach, nieutrwalone – nieprawidłowość zatokowo-nosowa – kardiomiopatia (stwierdzona na podstawie echokardiografii lub rezonansu magnetycznego) – kłębuszkowe zapalenie nerek (krwiomocz, wałeczki [casts] krwinek czerwonych i białkomocz) – krwotok pęcherzykowy (w wyniku płukania oskrzelowo-pęcherzykowego) – płamica wyczuwalna palpacyjnie – dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ANCA), immunofluorescencja i/lub dodatni wynik testu na przeciwciała MPO i/lub PR3 ▪ choroba nawracająca lub oporna na leczenie, zdefiniowaną jako: <ul style="list-style-type: none"> – <u>nawrót choroby</u>: ≥1 potwierdzony nawrót EGPA w wywiadzie (tj. wymagający zwiększenia dawki doustnych GKS zainicjowanej przez badacza, rozpoczęcia/zwiększenia dawki terapii immunosupresyjnej lub hospitalizacji) w ciągu ostatnich 2 lat, który wystąpił ≥12 tygodni przed skryningiem (wizyta 1) podczas przyjmowania dawki prednizolonu (lub odpowiednika) ≥7,5 mg/dobę – <u>japońska definicja nawrotu choroby</u>: ≥1 potwierdzony nawrót EGPA (tj. wymagający zwiększenia dawki doustnych GKS zainicjowanej przez badacza, rozpoczęcia podawania dożylnego (IV) prednizolonu (lub jego odpowiednika), rozpoczęcia/zwiększenia dawki terapii immunosupresyjnej, rozpoczęcia/zwiększenia dawki immunoglobuliny dożylniej lub hospitalizacja) w ciągu ostatnich 2 lat, który wystąpił ≥12 tygodni przed

Parametr	Badanie MANDARA
	<p>skryningiem (wizyta 1) podczas przyjmowania dawki prednizolonu (lub odpowiednika) $\geq 7,5$ mg /dzień</p> <ul style="list-style-type: none"> – choroba oporna na leczenie: nieosiągnięcie remisji w ciągu 6 miesięcy przed wizytą 1 (BVAS [skala 0–63] = 0 i dawka doustnych GKS $\leq 7,5$ mg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika) po leczeniu indukcyjnym według standardowego schematu, podawanym przez ≥ 3 miesiące; LUB w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (wizyta 1), nawrót objawów EGPA (niekoniecznie zgodny z definicją nawrotu w protokole) podczas zmniejszania dawki doustnych GKS, występujący przy dowolnej dawce $\geq 7,5$ mg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ po wstępnym włączeniu i potwierdzeniu kryteriów włączenia (wizyta 1), potencjalnie kwalifikujący się pacjenci zostali włączeni do okresu przesiewowego trwającego od ≥ 1 do ≤ 4 tygodni, w którym to czasie musieli przyjmować stałą/stabilną dawkę doustnych GKS (7,5 do 50 mg/dobę doustnych GKS) przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2). Pacjenci otrzymujący terapię immunosupresyjną musieli otrzymywać stałą dawkę przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2) i powinni przyjmować tę samą dawkę przez cały okres zaślepionego etapu badania. Dozwolone było zmniejszenie dawki ze względów bezpieczeństwa
Kryteria demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dorośli (≥ 18 lat)
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu przed przystąpieniem do jakichkolwiek procedur
Kryteria wykluczenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (wcześniej znanej jako ziarniniakowatość Wegenera) lub mikroskopowe zapalenie naczyń ▪ niedawne lub trwające (w ciągu 3 miesięcy przed wizytą 1) EGPA zagrażająca narządom lub życiu
Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leki zabronione (którykolwiek z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> – dawka doustnych GKS > 50 mg/dobę w okresie 4 tygodni przed początkiem badania – kortykosteroidy podawane dożylnie (IV), domięśniowo (IM) lub podskórnie (SC) w okresie 4 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2) – omalizumab w ciągu 130 dni przed skryningiem (1 wizyta) – cyklofosfamid doustnie w ciągu 2 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2) i cyklofosfamid dożylnie w ciągu 3 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2) – rytuksymab w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (1 wizyta); ponadto u pacjenta liczba obwodowych limfocytów B musiała powrócić do normalnego zakresu – immunoglobulina IV lub SC w ciągu 30 dni przed skryningiem (wizyta 1) – interferon-α w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (wizyta 1) – terapia anty-TNF w ciągu 12 tygodni przed skryningiem (wizyta 1) – anty-CD52 (alemtuzumab) w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (wizyta 1) – jakiegokolwiek wcześniejsze lub obecne leczenie mepolizumabem (MEP, reslizumabem (RES), dupilumabem (DUP) lub benralizumabem (BEN), dostępnym na rynku lub lekiem biologicznym będącym w fazie badań – wszelkie inne wprowadzone do obrotu lub produkty biologiczne będące w fazie badań w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania przed skryningiem, w zależności od tego, który okres jest dłuższy
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa ▪ choroba zakaźna lub zakażenie pasożytnicze
Współistniejące stany lub choroby	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niedobór odporności lub dodatni wynik testu na obecność wirusa HIV ▪ choroba nowotworowa lub choroba wątroby występująca obecnie lub w przeszłości ▪ alergia, nietolerancja lub anafilaksja na terapię biologiczną lub szczepionkę, albo alergia lub reakcja na badany produkt w wywiadzie

Parametr	Badanie MANDARA
	<ul style="list-style-type: none"> znane, istniejące wcześniej, istotne klinicznie nieprawidłowości endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne, oddechowe lub inne nieprawidłowości układu, które nie są związane z EGPA i nie są kontrolowane standardowym leczeniem

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Łącznie do badania MANDARA włączono 140 pacjentów. Badacze podali, że wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między wyróżnionymi grupami interwencji.

Średni wiek wszystkich analizowanych pacjentów wynosił 52,3 lata, a jego mediana 55,0 lat. W obu grupach większy odsetek stanowiły kobiety – 64% leczonych benralizumabem i 56% otrzymujących mepolizumab. EGPA w większości przypadków miało postać zarówno nawracającą, jak i oporną (71% populacji ogólnej). 66% uwzględnionych w próbie pacjentów pochodziła z Ameryki Północnej. Średnio od momentu diagnozy EGPA minęło 5,16 (SD: 5,64) lat. Dodatni wynik na obecność ANCA w momencie skryningu stwierdzono u 10% pacjentów, a w momencie skryningu i w wywiadzie u 29% chorych. Liczba eozynofili we krwi wynosiła średnio 306,0 (SD: 225,0)/ μ l w grupie BEN i 384,9 (SD: 563,6)/ μ l.

U wszystkich pacjentów występowała astma, jak i eozynofilia we krwi. Do najczęstszych pozostałych cech EGPA należały: nieprawidłowość zatokowo-nosowa (92%), nieutralizowane nacieki w płucach (66%) i neuropatia (59%). Dzienna dawka doustnych glikokortykosteroidów wynosiła 11,09 (SD: 4,58) mg w grupie benralizumabu i 10,95 (SD: 5,88) mg w grupie mepolizumabu. Inną terapię immunosupresyjną, niebędącą doustnymi glikokortykosteroidami, stosowało ogółem 36% pacjentów. Najczęściej była to azatiopryna (20%), metotreksat (9%) i mykofenolan mofetylu (1%).

Średnia wartość wskaźnika BVAS wynosiła 2,3 (SD: 3,5) punktu w grupie BEN i 1,9 (SD: 2,9) punktu w grupie MEP. Punktację BVAS >0 odnotowano odpowiednio u 49% i 47% pacjentów. Z kolei punktacja VDI wynosiła w obu grupach 4,0 (SD: 1,8). Punktację VDI \geq 5 stwierdzono u 33% chorych z grupy BEN i 30% chorych z grupy MEP. Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wynosiła odpowiednio 2,520 (SD: 0,925) l i 2,622 (SD: 0,873) l.

Do otwartej fazy wydłużonej badania włączono 128 (91,4%) chorych – 66 kontynuowało terapię BEN, natomiast 62 zmieniło leczenie MEP na terapię BEN. Średni wiek uwzględnionych pacjentów wyniósł 52,8 (SD: 13,97) lat, a 60,2% z nich stanowiły kobiety (dane z doniesienia konferencyjnego *Specks 2024*).

Szczegółowe informacje o wyjściowej charakterystyce klinicznej i demograficznej chorych z badania MANDARA w fazie z podwójnym zaślepieniem zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania MANDARA.

Parametr	MANDARA		łącznie
	BEN	MEP	
Liczba chorych			
N	70	70	140
Wiek [lata]			
Średnia (SD)	52,0 (13,9)	52,7 (14,4)	52,3 (14,1)
Mediana (zakres)	55,0 (20-76)	55,0 (19-79)	55,0 (19-79)
Płeć, n (%)			
Kobiety	45 (64%)	39 (56%)	84 (60%)
Rodzaj EGPA, n (%)			
Nawracające	16 (23%)	16 (23%)	32 (23%)
Oporne	4 (6%)	4 (6%)	8 (6%)
Nawracające i odporne	50 (71%)	50 (71%)	100 (71%)
Region, n (%)			
Północna Ameryka	45 (64%)	48 (69%)	93 (66%)
Japonia	42 (6%)	42 (6%)	84 (60%)
Reszta świata	18 (26%)	20 (29%)	38 (27%)
Czas od diagnozy EGPA [lata]			
Średnia (SD, zakres)	5,39 (5,38; 0,6-24,0)	4,93 (5,92; 0,1-38,0)	5,16 (5,64; 0,1-38,0)
Dodatni wynik na obecność ANCA, n (%)			
W momencie skryningu	7 (10%)	7 (10%)	14 (10%)
W momencie skryningu lub w wywiadzie	18 (26%)	22 (31%)	40 (29%)
Liczba eozynofili we krwi/μl			
Średnia (SD)	306,0 (225,0)	384,9 (563,6)	345,4 (429,4)
Mediana (zakres)	240 (30-920)	225 (0-3830)	230 (0-3930)
Cechy EGPA, n (%)			
Astma	70 (100%)	70 (100%)	140 (100%)
Eozynofilia we krwi	70 (100%)	70 (100%)	140 (100%)
Biopsja wskazująca na eozynofilowe zapalenie naczyń	20 (29%)	33 (47%)	53 (38%)
Neuropatia	38 (54%)	45 (64%)	83 (59%)
Nieutralowane nacieki w płucach	49 (70%)	43 (61%)	92 (66%)

Parametr	MANDARA		
	BEN	MEP	łącznie
Nieprawidłowość zatokowo-nosowa	63 (90%)	66 (94%)	129 (92%)
Kardiomiopatia	17 (24%)	13 (19%)	30 (21%)
Kłębuszkowe zapalenie nerek	4 (6%)	2 (3%)	6 (4%)
Plamica wyczuwalna palpacyjnie	7 (10%)	10 (14%)	17 (12%)
Dzienna dawka doustnych glikokortykosteroidów			
Średnia (SD) [mg]	11,09 (4,58)	10,95 (5,88)	11,02 (5,25)
Mediana (zakres) [mg]	10,0 (5,0-30,0)	10,0 (7,5-40,0)	10,0 (5,0-40,0)
≥12 mg, n (%)	18 (26%)	14 (20%)	32 (23%)
<12 mg, n (%)	52 (74%)	56 (80%)	108 (77%)
Inna immunosupresyjna terapia, niebędąca doustnymi glikokortykosteroidami, n (%)			
Ogółem	26 (37%)	24 (34%)	50 (36%)
Azatiopryna	15 (21%)	13 (19%)	28 (20%)
Metotreksat	7 (10%)	5 (7%)	12 (9%)
Mykofenolan mofetylu	4 (6%)	3 (4%)	7 (5%)
Metotreksat sodu	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
Hydroksychloranina	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
Wartość wskaźnika BVAS			
Średnia (SD)	2,3 (3,5)	1,9 (2,9)	2,1 (3,2)
BVAS >0, n (%)	34 (49%)	33 (47%)	67 (48%)
Punktacja VDI			
Średnia (SD)	4,0 (1,8)	4,0 (1,8)	4,0 (1,8)
VDI ≥5, n (%)	23 (33%)	21 (30%)	44 (31%)
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela [l]			
Średnia (SD)	2,520 (0,925)	2,622 (0,873)	2,570 (0,898)

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

W badaniu *MANDARA* ocenianą interwencją stanowił benralizumab (BEN) stosowany w dawce 30 mg podskórnym (w 1 iniekcji) i podawany co 4 tygodnie. Porównywano go z mepolizumabem (MEP) podawanym w dawce 300 mg podskórnym (w 3 iniekcjach), który chorzy otrzymywali co 4 tygodnie. Leczenie w analizowanej próbie zaplanowano na co najmniej 52 tygodnie. Dodatkowo pacjenci stosowali standardową terapię.

Dawkę terapeutyczną benralizumabu ustalono na podstawie wcześniejszych danych z badań klinicznych dotyczących ciężkiej astmy i zespołu hipereozynofilowego (HES), ponieważ uznano, że formalne badanie dotyczące ustalania dawki nie jest wykonalne ze względu na rzadkość występowania EGPA. Zatwierdzony schemat dawkowania benralizumabu w ciężkiej astmie to 30 mg podawane podskórnie co 4 tygodnie przez pierwsze 3 dawki, a następnie co 8 tygodni, jednakże w badaniach rejestracyjnych/kluczowych (*pivotal*) testowano również częstszy schemat dawkowania wynoszący 30 mg podskórnie co 4 tygodnie i nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy obiema częstotliwościami podawania. Uznano, że schemat dawkowania benralizumabu podskórnie 30 mg co 4 tygodnie jest konieczny w przypadku EGPA, ponieważ jest to choroba cięższa od astmy, często z zapaleniem naczyń innych narządów, a liczba eozynofiliów u pacjentów z EGPA jest często większa niż u pacjentów z astmą eozynofilową. Dane z badania klinicznego w HES potwierdzają stosowanie benralizumabu w dawce co 4 tygodnie w EGPA, ponieważ obciążenie eozynofilami w EGPA jest podobne do obserwowanego w HES, przy czym obie choroby mają również pewne wspólne cechy kliniczne i histologiczne. Benralizumab w dawce 30 mg co 4 tygodnie był dobrze tolerowany i skutecznie zmniejszał eozynofilię we krwi i tkankach u pacjentów z kilkoma podtypami klinicznymi HES. Profile bezpieczeństwa benralizumabu były spójne w przypadku obu schematów dawkowania.

Po wstępnej ocenie i potwierdzeniu kryteriów włączenia (wizyta 1), potencjalnie kwalifikujący się pacjenci zostali uwzględnieni w okresie przesiewowym trwającym od ≥ 1 do ≤ 4 tygodni. W tym czasie musieli przyjmować stałą/stabilną dawkę doustnych GKS (7,5 do 50 mg/dobę doustnych GKS) przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2). Pacjenci otrzymujący terapię immunosupresyjną musieli otrzymywać stałą dawkę przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2) i powinni przyjmować tę samą dawkę przez cały okres zaślepienia etapu badania. Dozwolone było zmniejszenie dawki ze względów bezpieczeństwa. Po 52 tygodniach terapii rozpoczynała się otarta faza wydłużona trwająca ≥ 1 rok, w czasie której wszyscy pacjenci otrzymywali benralizumab w dawce 30 mg SC Q4W.

W ramach badania wskazano szereg leków, których pacjenci nie mogli przyjmować zarówno przed, jak i w trakcie badania, w tym omalizumab w ciągu 130 dni przed skryningiem, terapia anty-TNF w ciągu 12 tygodni przed skryningiem czy jakiegokolwiek wcześniejsze lub obecne leczenie mepolizumabem, reslizumabem (RES), dupilumabem (DUP) lub benralizumabem (BEN) bądź innym lekiem biologicznym dostępnym na rynku lub będącym w fazie badań.

Do otwartej fazy wydłużonej badania włączono natomiast 128 (91,4%) chorych – 66 kontynuowało terapię BEN, natomiast 62 zmieniło leczenie MEP na terapię BEN. Łączny czas ekspozycji na leczenie

wyrażony jako liczba pacjento-lat odpowiednio 76,1 vs 78,6 (dane z doniesienia konferencyjnego *Specks 2024*).

Szczegółowe informacje o interwencjach stosowanych w badaniu *MANDARA* w jego fazie z podwójnym zaślepieniem podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanych w badaniu *MANDARA*.

Parametr	Badania <i>MANDARA</i>	
	Interwencja	Kontrola
Dawkowanie leków	benralizumab , 30 mg SC (w 1 iniekcji), co 4 tygodnie (Q4W)	mepolizumab , 300 mg SC (w 3 iniekcjach po 100 mg), co 4 tygodnie (Q4W)
Czas leczenia	po wstępnym włączeniu i potwierdzeniu kryteriów włączenia (wizyta 1), potencjalnie kwalifikujący się pacjenci zostali włączeni do okresu przesiewowego trwającego od ≥ 1 do ≤ 4 tygodni, w którym to czasie musieli przyjmować stałą/stabilną dawkę doustnych GKS (7,5 do 50 mg/dobę doustnych GKS) przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2)	
Modyfikacja dawkowania	dozwolone było zmniejszenie dawki ze względów bezpieczeństwa	
Leczenie dozwolone	pacjenci otrzymujący terapię immunosupresyjną musieli otrzymywać stałą dawkę przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2) i powinni przyjmować tę samą dawkę przez cały okres zaślepionego etapu badania ponadto chorzy otrzymywali różne leki stosowane w ramach terapii standardowej (szczegółowe informacje zawarto w następnym tabeli)	
Leczenie niedozwolone	<ul style="list-style-type: none"> • dawka doustnych GKS >50 mg/dobę w okresie 4 tygodni przed początkiem badania • kortykosteroidy podawane dożylnie (IV), domięśniowo (IM) lub podskórnie (SC) w okresie 4 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2) • omalizumab w ciągu 130 dni przed skryningiem (1 wizyta) • cyklofosfamid doustnie w ciągu 2 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2) i cyklofosfamid dożylnie w ciągu 3 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2) • rytuksymab w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (1 wizyta); ponadto u pacjenta liczba obwodowych limfocytów B musiała powrócić do normalnego zakresu • immunoglobulina IV lub SC w ciągu 30 dni przed skryningiem (wizyta 1) • interferon-α w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (wizyta 1) • terapia anty-TNF w ciągu 12 tygodni przed skryningiem (wizyta 1) • anty-CD52 (alemtuzumab) w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (wizyta 1) • jakiegokolwiek wcześniejsze lub obecne leczenie mepolizumabem (MEP), reslizumabem (RES), dupilumabem (DUP) lub benralizumabem (BEN) bądź innym lekiem biologicznym dostępnym na rynku lub będącym w fazie badań • wszelkie inne wprowadzone do obrotu lub produkty biologiczne będące w fazie badań w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania przed skryningiem, w zależności od tego, który okres jest dłuższy 	

W kolejnej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat leków stosowanych w badaniu *MANDARA* w ramach terapii standardowej. Najczęściej stosowanym glikokortykosteroidem ogólnoustrojowym był prednizon (63,6% ogólnej populacji), a inną terapią immunomodulującą azatiopryna (20,0%).

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

5.4 Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym analizowanym w próbie MANDARA było wystąpienie remisji, czyli uzyskanie wyniku BVAS = 0 i dawki doustnych GKS (dzienna dawka prednizonu lub prednizolonu, bez względu na przyczynę podania) ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48. Dodatkowo przeprowadzono analizę wykorzystując definicję EULAR – wynik BVAS = 0 i dawka doustnych GKS (dzienna dawka prednizonu lub prednizolonu, bez względu na przyczynę podania) $\leq 7,5$ mg/dziennie w tygodniu 36. i 48. W przypadku osiągnięcia remisji przez chorego i wystąpienia u niego później BVAS = 1, przy jednoczesnym braku konieczności zwiększania dawki doustnych GKS >4 mg/dzień (lub >7 mg w przypadku definicji EULAR) lub braku konieczności znaczących zabiegów lub badań, pacjent był traktowany jako chory pozostający w remisji. W protokole zaplanowano także bezpośrednie porównanie z historyczną grupą placebo z wcześniejszych badań dla mepolizumabu w tym wskazaniu (MIRRA, Wechsler 2017).

Szczegółowe informacje na temat wszystkich punktów końcowych analizowanych we wspomnianym badaniu, jak i ich definicje, zestawiono w tabelce końcowej (*critical appraisal*) do próby, zamieszczonej w załączniku.

5.4.1 Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu

Informacje na temat odsetka pacjentów z nawracającą lub oporną EGPA, u których odnotowano remisję w 36. i 48. tygodniu zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Nie stwierdzono znamienych różnic w skorygowanych odsetkach pacjentów z remisją EGPA (BVAS = 0 i dawki doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48.) między benralizumabem, a mepolizumabem: 59,2% vs 56,5% – różnica między grupami wyniosła -2,71 p.p. (95% CI: -12,54 p.p.; 17,96 p.p.), $p = 0,7278$. Otrzymany wynik spełnił założenia hipotezy *non-inferiority*, czyli dolna granica 95% CI dla różnicy wyrażonej w punktach procentowych w ramach oceny remisji była większa niż -25 punktów procentowych, a wartość p w teście *superiority* przewyższała 0,05. Zatem BEN charakteryzuje nie gorszą skuteczność niż MEP pod względem indukowania u chorych remisji choroby. Podobnie było dla dodatkowej analizy skorygowanego odsetka z remisją EGPA, z zastosowaniem definicji remisji zgodnej z EULAR (BVAS = 0 i dawki doustnych GKS $\leq 7,5$ mg/dziennie w tygodniu 36. i 48.): 79% vs 74% – różnica między BEN, a MEP wyniosła 5 p.p. (95% CI: -7 p.p.; 18 p.p.).

Tabela 17. Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

	MANDARA		Różnica (95% CI), p [p.p.]
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Główny punkt końcowy (BVAS = 0 i dawki doustnych GKS ≤4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48.)**			
	59,2%^	56,5%^	2,71 (-12,54; 17,96), p = 0,7278
Dodatkowa analiza głównego punktu końcowego, uwzględniająca definicję remisji zgodną z EULAR (BVAS = 0 i dawki doustnych GKS ≤7,5 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48.)**			
	79%^	74%^	5 (95% CI: -7; 18)

^ odsetek dopasowany (*adjusted proportion*) z użyciem metody standaryzacji marginalnej (*marginal standardization method*) w ramach regresji logistycznej, z dopasowaniem na grupę leczenia, wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, wyjściową punktacją wskaźnika BVAS i region;

** w przypadku osiągnięcia remisji przez chorego i wystąpienia u niego później BVAS = 1, przy jednoczesnym braku konieczności zwiększania dawki doustnych GKS >4 mg/dzień (lub >7 mg w definicji EULAR) lub braku konieczności klinicznie istotnych zabiegów lub badań, pacjent był traktowany jako chory pozostający w remisji

5.4.1.1 Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu – ocena w podgrupach

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje na temat częstości uzyskiwania remisji w 36. i 48. tygodniu w poszczególnych grupach wyróżnionych z uwagi na wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne. W żadnym przypadku nie odnotowano nominalnie znamienych różnic między interwencjami. W analizie w podgrupach podano odsetki dopasowane (*adjusted proportion*) z użyciem metody standaryzacji marginalnej (*marginal standardization method*) w ramach regresji logistycznej, z dopasowaniem na grupę leczenia, wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, wyjściową punktacją wskaźnika BVAS, podgrupę oraz interakcję między grupą leczenia, a podgrupą.

Tabela 18. Remisja w 36. i 48. tygodniu – ocena w podgrupach; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Podgrupa	MANDARA		Różnica (95% CI) [p.p.]*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Ogółem	41/70 (58,6%)	40/70 (57,1%)	2,71 (-12,54; 17,96)
Liczba eozynofili we krwi [komórek/μl]			
<150	12/20 (60,0%)	12/20 (60%)	1,40 (-26,43; 29,23)
≥150	29/50 (58,0%)	28/20 (56,0%)	3,50 (-14,54; 21,54)
BMI [kg/m²]			
≤30	35/58 (60,3%)	31/51 (60,8%)	-0,94 (-17,69; 15,81)
>30	6/12 (50,0%)	9/19 (47,4%)	11,91 (-23,04; 46,87)
Wyjściowe dawkowanie glikokortykosteroidów [mg/dzień]			
<12	37/52 (71,2%)	34/56 (60,7%)	10,45 (-6,86; 27,76)
≥12	4/18 (22,2%)	6/14 (42,9%)	-18,38 (-49,88; 13,13)

Podgrupa	MANDARA		Różnica (95% CI) [p.p.]*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Płeć			
Mężczyźni	11/25 (44,0%)	17/31 (54,8%)	-6,15 (-29,80; 17,49)
Kobiety	30/45 (66,7%)	23/39 (59,0%)	8,02 (-11,88; 27,92)
Wiek [lata]			
≥18 i ≤65	34/57 (59,6%)	33/59 (55,9%)	2,84 (-14,19; 19,87)
> 65	7/13 (53,8%)	7/11 (63,6%)	1,04 (-32,37; 34,44)
Region			
Ameryka Północna	13/16 (81,3%)	12/16 (75,0%)	0,19 (-29,97; 30,35)
Japonia	2/4 (50,0%)	2/4 (50,0%)	6,21 (-68,42; 80,83)
Reszta świata	26/50 (52,0%)	26/50 (52,0%)	3,26 (-14,82; 21,33)
Czas od momentu diagnozy EGPA [lata]			
≤4	19/37 (51,4%)	24/42 (57,1%)	-1,49 (-22,37; 19,39)
>4	22/33 (66,7%)	16/28 (57,1%)	7,55 (-14,80; 29,90)
Terapia immunosupresyjna stosowana wyjściowo			
Tak	14/26 (53,8%)	19/24 (79,2%)	-25,27 (-48,72; -1,81)
Nie	27/44 (61,4%)	21/46 (45,7%)	17,65 (-1,46; 36,77)
Wyjściowa punktacja VDI			
<5	25/47 (53,2%)	30/49 (61,2%)	-7,17 (-24,99; 10,65)
≥5	16/23 (69,6%)	10/21 (47,6%)	24,51 (-3,50; 52,52)
Rasa			
Biała	32/53 (60,4%)	33/57 (57,9%)	6,13 (-10,92; 23,18)
Azjatycka	6/9 (66,7%)	6/8 (75,0%)	-10,62 (-55,81; 34,57)
Inna	3/8 (37,5%)	1/5 (20,0%)	9,33 (-33,68; 52,33)
Dodatni wynik na obecność ANCA			
Tak	11/18 (61,1%)	13/22 (59,1%)	1,87 (-27,65; 31,39)
Nie	30/52 (57,7%)	27/48 (56,3%)	3,22 (-14,75; 21,20)

* zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu.

5.4.2 Całkowita remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Wechsler 2024c* w ramach analizy *post hoc* podano także informację na temat całkowitej remisji (*complete remission*) w 36. i 48. tygodniu, którą określono jako BVAS = 0, brak stosowania doustnych GKS oraz brak nawrotów (*relapse-free*). Dopasowane odsetki były wyższe w grupie BEN w odniesieniu do grupy MEP, 23,5% vs i 11,1% – różnica między grupami wyniosła 12,47 p.p. (95% CI: 0,46 p.p.; 24,48 p.p.), $p = 0,0418$.

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Tabela 19. Całkowita remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		Różnica (95% CI), p [p.p.]
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Całkowita remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu		
23,5%^	11,1%^	12,47 (0,46, 24,48); p = 0,0418

^ odsetek dopasowany (*adjusted proportion*).

5.4.3 Trwała remisja EGPA i trwała całkowita remisja EGPA

W doniesieniu konferencyjnym *Wechsler 2024c* w ramach analizy *post hoc* podano także informację na temat trwałej (a więc osiągniętej po raz pierwszy przed upływem 48. tygodnia i utrzymującej się do 52. tygodnia okresu badania z podwójnym zaślepieniem) remisji EGPA i trwałej całkowitej remisji EGPA. W obu przypadkach osiągnął ją podobny odsetek chorych, odpowiednio HR = 1,19 (95% CI: 0,78; 1,81), p = 0,7793 i 1,82 (95% CI: 0,97; 3,50), p = 0,0966.

Tabela 20. Trwała remisja EGPA i trwała całkowita remisja EGPA; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		HR (95% CI), p
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Trwała remisja EGPA		
46/70 (65,7%)	45/70 (64,3%)	1,19 (0,78; 1,81), p = 0,7793
Trwała remisja całkowita EGPA		
25/70 (35,7%)	16/70 (22,9%)	1,82 (0,97; 3,50), p = 0,0966

5.4.4 Remisja EGPA w 24. tygodniu i utrzymująca się do 52. tygodnia

W doniesieniu konferencyjnym *Wechsler 2023* podano także informację na temat remisji EGPA odnotowanej w 24. tygodniu, która utrzymała się do 52. tygodnia. Odnotowano ją u 42,1% chorych z grupy BEN i 36,5% pacjentów z grupy MEP – różnica między grupami wyniosła -5,54 p.p. (95% CI: -9,30 p.p.; 20,37 p.p.), p = 0,4643 i nie była istotna statystycznie.

Tabela 21. Remisja EGPA w 24. tygodniu i utrzymująca się do 52. tygodnia; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		Różnica (95% CI), p [p.p.]
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Remisja EGPA w 24. tygodniu i utrzymująca się do 52. tygodnia		
42,1%^	36,5%^	5,54 (-9,30, 20,37); p = 0,4643

^ odsetek dopasowany (*adjusted proportion*) z użyciem metody standaryzacji marginalnej (*marginal standardization method*) w ramach regresji logistycznej, z dopasowaniem na grupę leczenia, wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, wyjściową punktację wskaźnika BVAS i region.

5.4.5 Łączne zliczone trwanie remisji EGPA

Dodatkowo badacze ocenili trwanie remisji podając odsetki w poszczególnych kategoriach czasu trwania remisji, a także łączne zliczone trwanie remisji jako iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans – szczegółowe dane przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej. Dla żadnej z analizowanych kategorii czasu trwania remisji EGPA zgodnie z definicją głównego punktu końcowego, jak i z EULAR, nie stwierdzono istotnych różnic między grupami (obliczenia autorów raportu). OR (obliczony za pomocą modelu proporcjonalnych szans) dla oceny czasu trwania remisji, obliczony przez badaczy, wyniósł odpowiednio 1,36 (95% CI: 0,75; 2,48) i 1,12 (95% CI: 0,55; 2,29), nie wskazując nominalnie na różnice między grupami.

Co więcej podano, że 42% pacjentów z grupy benralizumabu i 36% chorych z grupy mepolizumabu uzyskało remisję w ciągu pierwszych 24 tygodni i utrzymało ją do 52. tygodnia – różnica między grupami wyniosła 6 p.p. (95% CI: -9 p.p.; 20 p.p.).

Tabela 22. Łączne zliczone trwanie remisji; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Kategorie czasu trwania remisji, n (%)	MANDARA		RB/RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
Czas trwania remisji				
0 tygodni	9 (12,9%)	15 (21,4%)	0,60 (0,28; 1,28), p = 0,1860	-0,09 (-0,21; 0,04), p = 0,1756
0- <12 tygodni	12 (17,1%)	10 (14,3%)	1,20 (0,56; 2,59), p = 0,6430	0,03 (-0,09; 0,15), p = 0,6421
12- < 24 tygodnie	8 (11,4%)	8 (11,4%)	1,00 (0,40; 2,52), p = 1,0000	0,00 (-0,11; 0,11), p = 1,0000
24- < 36 tygodni	21 (30,0%)	19 (27,1%)	1,11 (0,65; 1,87), p = 0,7085	0,03 (-0,12; 0,18), p = 0,7081
≥ 36 tygodni	20 (28,6%)	18 (25,7%)	1,11 (0,65; 1,91), p = 0,7041	0,03 (-0,12; 0,18), p = 0,7037
Łączne naliczone trwanie remisji			OR = 1,36 (0,75; 2,48), p = 0,3142^^	
Czas trwania remisji zgodnej z EULAR				
0 tygodni	2 (2,9%)	4 (5,7%)	0,50 (0,09; 2,64), p = 0,4145	-0,03 (-0,10; 0,04), p = 0,4028
0- <12 tygodni	2 (2,9%)	3 (4,3%)	0,67 (0,11; 3,87), p = 0,6513	-0,01 (-0,08; 0,05), p = 0,6486

Kategorie czasu trwania remisji, n (%)	MANDARA		RB/RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
12- < 24 tygodnie	5 (7,1%)	4 (5,7%)	1,25 (0,35; 4,46), p = 0,7310	0,01 (-0,07; 0,10), p = 0,7303
24- < 36 tygodni	16 (22,9%)	15 (21,4%)	1,07 (0,57; 1,99), p = 0,8388	0,01 (-0,12; 0,15), p = 0,8387
≥ 36 tygodni	45 (64,3%)	44 (62,9%)	1,02 (0,80; 1,31), p = 0,8606	0,01 (-0,15; 0,17), p = 0,8606
Łączne zliczone trwanie remisji			OR = 1,12 (0,55; 2,29)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** model proporcjonalnych szans ze współzmiennymi w postaci grupy badanej, wyjściowej dawki doustnych GKS, wyjściowego BVAS i regionu;

^ zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu;

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Wechsler 2023*.

5.4.6 Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu – porównanie z historycznymi grupami placebo i mepolizumabu z badania RCT *MIRRA*

Zgodnie z protokołem badacze przeprowadzili również porównanie odsetka pacjentów z remisją z historycznymi grupami placebo i MEP, pochodzących z wcześniejszego badania RCT porównującego mepolizumab i PBO (*MIRRA, Wechsler 2017*). W porównaniu do historycznej grupy placebo benralizumab istotnie zwiększał prawdopodobieństwo remisji EGPA: RB = 19,9 (95% CI: 5,0; 79,1); p = 0,00002; NNT = 2 (95% CI: 2; 3). Odnotowano także jednocześnie znamienne wyższą skuteczność mepolizumabu w *MANDARA* w odniesieniu do historycznego mepolizumabu w *MIRRA*, co może świadczyć o heterogeniczności obu badań. Dane te zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 23. Porównanie odsetka pacjentów z remisją EGPA z historycznymi grupami placebo i MEP; badanie *MANDARA* i *MIRRA*.

MANDARA Interwencja	MIRRA Kontrola	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Remisja w 36. i 48. tygodniu (BEN vs historyczne PBO, N = 70 vs N = 68)			
41/70 (58,6%)**	2/68 (2,9%)	19,9 (5,0; 79,1); p = 0,00002	55,6 (43,41; 67,85) p < 0,00001 NNT = 2 (2; 3)
Remisja w 36. i 48. tygodniu (MEP vs historyczny MEP, N = 70 vs N = 68)			
40/70 (57,1%)**	22/68 (32,4%)	1,8 (1,2; 2,6); p = 0,0052	24,8 (8,73; 40,85) p = 0,0025 NNT = 5 (3; 13)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** odsetki niekorygowane;

Remisja – BVAS = 0 i dawka doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48. W przypadku osiągnięcia remisji przez chorego i wystąpienia u niego później BVAS = 1, przy jednoczesnym braku konieczności zwiększania dawki doustnych GKS >4 mg/dzień lub braku konieczności znaczących zabiegów lub badań, pacjent był traktowany jako chory pozostający w remisji).

5.4.1 BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*)

Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) jest zwalidowanym narzędziem wypełnianym przez lekarzy, służącym do kompleksowej, wielosystemowej oceny aktywności choroby w zapaleniu naczyń. Formularz BVAS jest podzielony na 9 systemów narządowych, w każdej sekcji zawierając objawy/oznaki charakterystyczne dla danego narządu w przebiegu zapalenia naczyń. Formularz jest zaprojektowany tak, aby rejestrować cechy przypisywane bieżącemu zapaleniu naczyń, po wykluczeniu innych przyczyn, takich jak infekcja czy nadciśnienie. Każdy element jest ważony, a maksymalna suma punktów jest przypisana do każdego systemu. Całkowity wynik we wszystkich 9 systemach narządowych daje wskazanie aktywności choroby pacjenta w czasie oceny i odzwierciedla potrzebę terapii. Wyniki mieszczą się w zakresie 0-63, a wyższe świadczą o większym nasileniu/ciężkości choroby.

5.4.1.1 BVAS = 0 – składowa remisji w 36. i 48. tygodniu

Informacje na temat odsetka pacjentów z BVAS = 0 w 36. i 48. tygodniu podsumowano w kolejnej tabeli.

Nie stwierdzono znamienych różnic w skorygowanych odsetkach występowania BVAS = 0 między BEN, a MEP: 83,0% vs 84,2% – różnica wyniosła -1,17 p.p. (95% CI: -13,27; 10,94).

Tabela 24. Odsetek pacjentów z BVAS = 0 w 36. i 48. tygodniu; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		Różnica (95% CI), p [p.p.]
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
83,0%^	84,2%^	-1,17 (-13,27; 10,94), p = 0,8502*

* dane z doniesienia konferencyjnego *Wechsler 2023*;

^ odsetek dopasowany (*adjusted proportion*) z użyciem metody standaryzacji marginalnej (*marginal standardization method*) w ramach regresji logistycznej, z dopasowaniem na grupę leczenia, wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, wyjściową punktację wskaźnika BVAS i region.

5.4.1.2 Łączne zliczone trwanie BVAS = 0

W badaniu MANDARA badacze ocenili trwanie BVAS = 0 podając odsetki w poszczególnych kategoriach czasu trwania BVAS = 0, a także łączne zliczone trwanie BVAS = 0 jako iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans – szczegółowe dane przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Dla żadnej z analizowanych kategorii czasu trwania BVAS = 0 nie stwierdzono istotnych różnic między grupami (obliczenia autorów raportu). OR (obliczony za pomocą modelu proporcjonalnych szans) dla

oceny czasu trwania remisji, obliczony przez badaczy, wyniósł 1,50 (95% CI: 0,54; 4,15), nie wskazując nominalnie na różnice między grupami. Informacje podsumowuje kolejna tabela.

Tabela 25. Łączne zliczone trwanie BVAS = 0; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Kategorie czasu trwania BVAS = 0, n (%)	MANDARA		RB/RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
0 tygodni	0 (0%)	0 (0%)	-	-
0- <12 tygodni	0 (0%)	2 (2,9%)	0,20 (0,01; 4,09), p = 0,2960	-0,03 (-0,08; 0,02), p = 0,2342
12- < 24 tygodnie	2 (2,9%)	2 (2,9%)	1,00 (0,14; 6,90), p = 1,0000	0,00 (-0,06; 0,06), p = 1,0000
24- < 36 tygodni	6 (8,6%)	7 (10,0%)	0,86 (0,30; 2,42), p = 0,7712	-0,01 (-0,11; 0,08), p = 0,7708
≥ 36 tygodni	62 (88,6%)	59 (84,3%)	1,05 (0,92; 1,20), p = 0,4600	0,04 (-0,07; 0,16), p = 0,4582
Łączne zliczone trwanie BVAS = 0			OR = 1,50 (0,54; 4,15)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** model proporcjonalnych szans ze współzmiennymi w postaci grupy badanej, wyjściowej dawki doustnych GKS, wyjściowego BVAS i regionu;

^ zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu.

5.4.1.3 Zmiana punktacji BVAS

W suplemencie do publikacji *Wechsler 2024* odnaleziono także informacje o średniej zmianie punktacji BVAS w obu grupach interwencji w 52. tyg. badania – zebrano je w tabeli poniżej. Ocena BVAS mieści się w zakresie od 0 do 63 punktów, gdzie wyższe wyniki świadczą o większym nasileniu/ciężkości choroby. W obu grupach odnotowano poprawę, ale różnice między BEN, a MEP nie były istotnie statystycznie ($p = 0,1659$).

Tabela 26. Zmiana punktacji BVAS; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		MD (95% CI), p*
BEN (N = 68)	MEP (N = 67)	
Średnia zmiana punktacji BVAS (SD)		
-1,31 (2,17)^	-1,83 (2,19)^	0,52 (-0,22; 1,26), p = 0,1659

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ na podstawie danych odczytanych z wykresu z suplementu do publikacji *Wechsler 2024*.

5.4.2 Dawka doustnych glikokortykosteroidów

W doniesieniu konferencyjnym *Nair 2024*, podano, że mediana skumulowanej dawki doustnych GKS wyniosła 1813,18 (zakres: 485,7-5673,9) mg w grupie BEN i 1846,28 (zakres: 572,5-7998,9) mg w grupie

MEP. Natomiast w doniesieniu *Hellmich 2024* zaprezentowano dane o średniej skumulowanej dawce doustnych GKS w trakcie badania, która wyniosła odpowiednio 1919 mg i 2075 mg.

5.4.2.1 Dawka doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie – składowa remisja w 36. i 48. tygodniu

W badaniu *MANDARA* podano także odsetki pacjentów z dawkami doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie w 36. i 48. tygodniu. Nie odnotowano istotnych różnic w tym punkcie końcowym w skorygowanych odsetkach pacjentów między benralizumabem, a mepolizumabem: 62,1% vs 57,9%, RD = 4,14 p.p. (95% CI: -11,08 p.p.; 19,36 p.p.). Szczegółowe informacje przedstawia następująca tabela.

Tabela 27. Dawki doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie w 36. i 48. tygodniu; BEN vs MEP; badanie *MANDARA*.

	MANDARA		Różnica (95% CI), p [p.p.]
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
	62,1%^	57,9%^	4,14 (-11,08; 19,36), p = 0,5942*

* dane z doniesienia konferencyjnego *Wechsler 2023*;

^ odsetek dopasowany (*adjusted proportion*) z użyciem metody standaryzacji marginalnej (*marginal standardization method*) w ramach regresji logistycznej, z dopasowaniem na grupę leczenia, wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, wyjściową punktację wskaźnika BVAS i region.

5.4.2.2 Łączne trwanie dawkowanie doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie

Dodatkowo badacze ocenili trwanie dawkowania doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie podając odsetki w poszczególnych kategoriach czasu trwania dawkowania doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie, a także łączne zliczone trwanie dawkowania doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie jako iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans – szczegółowe dane przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej. Dla żadnej z analizowanych kategorii czasu trwania dawkowania doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie nie stwierdzono istotnych różnic między grupami (obliczenia autorów raportu). OR (obliczony przez badaczy za pomocą modelu proporcjonalnych szans) dla oceny trwania dawkowania doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie wyniósł 1,35 (95% CI: 0,74; 2,46), nie wskazując nominalnie na różnice między grupami. Dane te zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 28. Łączne zliczone trwanie dawkowania doustnych GKS średnio ≤ 4 mg/dziennie; BEN vs MEP; badanie *MANDARA*.

Kategorie czasu trwania dawkowania GKS ≤ 4 mg/d, n (%)	MANDARA		RB/RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
0 tygodni	9 (12,9%)	12 (17,1%)	0,75 (0,34; 1,67), p = 0,4800	-0,04 (-0,16; 0,08), p = 0,4769

Kategorie czasu trwania dawkowania GKS ≤ 4 mg/d, n (%)	MANDARA		RB/RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
0- <12 tygodni	10 (14,3%)	12 (17,1%)	0,83 (0,39; 1,80), p = 0,6430	-0,03 (-0,15; 0,09), p = 0,6421
12- < 24 tygodnie	9 (12,9%)	8 (11,4%)	1,13 (0,46; 2,75), p = 0,7960	0,01 (-0,09; 0,12), p = 0,7958
24- < 36 tygodni	19 (27,1%)	18 (25,7%)	1,06 (0,61; 1,84), p = 0,8480	0,01 (-0,13; 0,16), p = 0,8480
≥ 36 tygodni	23 (32,9%)	20 (28,6%)	1,15 (0,70; 1,89), p = 0,5833	0,04 (-0,11; 0,20), p = 0,5822
Łączne zliczone trwanie dawkowanie doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie			OR = 1,35 (0,74; 2,46)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** model proporcjonalnych szans ze współzmiennymi w postaci grupy badanej, wyjściowej dawki doustnych GKS, wyjściowego BVAS i regionu;

^ zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu.

5.4.2.3 Dzienna dawka doustnych GKS między 48., a 52. tygodniem

Dane na temat skorygowanego odsetka pacjentów z dzienną dawką doustnych glikokortykosteroidów ≤ 4 mg między 48., a 52. tygodniem przedstawiono w badaniu MANDARA. Nie odnotowano istotnych różnic w tym punkcie końcowym w skorygowanych odsetkach pacjentów między benralizumabem, a mepolizumabem: 70,4 % vs 69,6%, RD = 0,76 (-13,98; 15,51).

Tabela 29. Odsetek chorych z dzienną dawką doustnych GKS ≤ 4 mg między 48., a 52. tygodniem; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		Różnica (95% CI) [p.p.]
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
70,4%^	69,6%^	0,76 (-13,98; 15,51)

^ odsetek dopasowany (*adjusted proportion*) z użyciem metody standaryzacji marginalnej (*marginal standardization method*) w ramach regresji logistycznej, z dopasowaniem na grupę leczenia, wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, wyjściową punktację wskaźnika BVAS i region.

Dodatkowo w próbie MANDARA zaprezentowano także informacje na temat średniej dziennej dawki doustnych GKS między 48., a 52. tygodniem. W grupie BEN wyniosła ona 2,98 (SD: 3,76) mg, a w grupie MEP 3,43 (SD: 4,12) mg – nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami (p = 0,4997). Dane podsumowano poniżej.

Tabela 30. Średnia dzienna dawka doustnych GKS między 48., a 52. tygodniem; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		MD (95% CI), p*
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Średnia (SD; mediana; zakres) dzienna dawka doustnych GKS między 48., a 52. tygodniem		
2,98 (3,76; 1,2; 0,0-16,0 [^])	3,43 (4,12; 3,0; 0,0-25,7 [^])	-0,45 (-1,76; 0,86), p = 0,4997

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w doniesieniu konferencyjnym *Nair 2024* podano dodatkowo, że mediana średniej dawki doustnych glikokortykosteroidów w okresie 49.-52. tyg. wyniosła odpowiednio 1,18 (zakres: 0,0-16,6) i 3,00 (zakres: 0,0-25,7).

W badaniu podano także informacje o odsetkach chorych z poszczególnymi dawkami doustnych GKS w okresie między 48., a 52. tygodniem próby. Informacje te zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej – nie stwierdzono istotnych różnic między BEN, a MEP pod względem żadnej z wyróżnionych kategorii dawkowania (obliczenia autorów raportu). Iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans nie wskazuje nominalnie na znamienne różnice między interwencjami: OR = 1,42 (95% CI: 0,77; 2,62).

Tabela 31. Wielkości dawek doustnych GKS w okresie 48.-52. tyg.; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Wielkość dawki doustnych GKS w okresie 48.-52. tyg.	MANDARA, n (%)		RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
0	29 (41,4%)	19 (27,1%)	1,53 (0,95; 2,45), p = 0,0805	0,14 (-0,01; 0,30), p = 0,0717
>0 do ≤4	20 (28,6%)	30 (42,9%)	0,67 (0,42; 1,05), p = 0,0832	-0,14 (-0,30; 0,01), p = 0,0745
>4 do ≤7,5	14 (20,0%)	13 (18,6%)	1,08 (0,55; 2,12), p = 0,8304	0,01 (-0,12; 0,14), p = 0,8304
>7,5	7 (10,0%)	8 (11,4%)	0,88 (0,34; 2,28), p = 0,7849	-0,01 (-0,12; 0,09), p = 0,7846
Model proporcjonalnych szans			OR = 1,42 (95% CI: 0,77; 2,62)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** model proporcjonalnych szans ze współzmiennymi w postaci grupy badanej, wyjściowej dawki doustnych GKS, wyjściowego BVAS i regionu;

[^] zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu.

Odnaleziono także informację na temat dopasowanego odsetka chorych z >50% redukcją i 100% redukcją dziennej dawki doustnych GKS odnotowaną między 48., a 52. tygodniem badania vs baseline. Dane zebrano w kolejnej tabeli – w przypadku >50% redukcji nie odnotowano istotnych różnic między BEN, a MEP, natomiast nominalnie znamienne większy odsetek ze 100% redukcją stwierdzono w grupie benralizumabu – różnica wyniosła 15,69 p.p. (95% CI: 0,67%; 30,71%), p = 0,0406.

Tabela 32. >50% i 100% redukcja dziennej dawki glikokortykosteroidów między 48., a 52. tygodniem badania vs baseline; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		Różnica (95% CI), p [p.p.]
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
≥50% redukcja dziennej dawki doustnych GKS		
86,1%^	73,9%^	12,26 (-0,57; 25,10)^, p = 0,0611#
100% redukcja dziennej dawki doustnych GKS		
41,4%^	25,8%^	15,69 (0,67; 30,71)^, p = 0,0406#

^ odsetek dopasowany (*adjusted proportion*) z użyciem metody standaryzacji marginalnej (*marginal standardization method*) w ramach regresji logistycznej, z dopasowaniem na grupę leczenia, wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, wyjściową punktację wskaźnika BVAS i region;

^^ zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu;

dane z doniesienia konferencyjnego *Wechsler 2024a*; podano p nominalne.

Ponadto podano także odsetki pacjentów z poszczególną redukcją dawki doustnych GKS. Dla żadnej z nich różnice między BEN, a MEP nie były znamienne. Iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans przez autorów badania nie wskazuje nominalnie na znamienne różnice między interwencjami w wielkości redukcji doustnych GKS: OR = 1,80 (95% CI: 0,98; 3,28).

Tabela 33. Redukcja dawki doustnych glikokortykosteroidów w okresie 48.-52. tyg.; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Redukcja dawki GKS w okresie 48.-52. tyg.	MANDARA, n (%)		RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
Brak redukcji/wycofanie z terapii	3 (4,3%)	7 (10,0%)	0,43 (0,12; 1,59), p = 0,2054	-0,06 (-0,14; 0,03), p = 0,1866
<25%	0 (0%)	2 (2,9%)	0,20 (0,01; 4,09), p = 0,2960	-0,03 (-0,08; 0,02), p = 0,2342
≥25% do <50%	7 (10,0%)	9 (12,9%)	0,78 (0,31; 1,97), p = 0,5966	-0,03 (-0,13; 0,08), p = 0,5949
≥50% do <75%	20 (28,6%)	17 (24,3%)	1,18 (0,68; 2,05), p = 0,5662	0,04 (-0,10; 0,19), p = 0,5648
≥75% do <100%	11 (15,7%)	17 (24,3%)	0,65 (0,33; 1,28), p = 0,2111	-0,09 (-0,22; 0,05), p = 0,2023
100% redukcja	29 (41,4%)	18 (25,7%)	1,61 (0,99; 2,62) p = 0,0544	0,16 (0,00; 0,31) p = 0,0459
Model proporcjonalnych szans			1,80 (0,98; 3,28).	

** obliczono na podstawie dostępnych danych;

** model proporcjonalnych szans ze współzmiennymi w postaci grupy badanej, wyjściowej dawki doustnych GKS, wyjściowego BVAS i regionu;

^ zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu.

Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Nair 2024*, podano, że w odnotowana w 49.-52. tyg. procentowa redukcja średniej dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów vs baseline wyniosła -

74,30% (SD: 36,941%) w grupie BEN i -64,78% (SD: 44,390) w grupie MEP – różnice między grupami były nieistotne ($p = 0,1678$).

Tabela 34. Procentowa redukcja średniej dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów między 49., a 52. Tygodniem vs baseline; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		MD (95% CI), p*
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Średnia procentowa redukcja średniej dziennej dawki doustnych GKS (SD)		
-74,30% (36,941%)	-64,78% (44,390%)	-9,52 (-23,05; 4,01), $p = 0,1678$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Hellmich 2024* zaprezentowano informacje na temat procentowej redukcji mediany dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów w okresie 49.-52. tyg., która wyniosła vs baseline -88,19% w grupie BEN i -77,22% w grupie MEP.

5.4.2.3.1 Całkowite zaprzestanie stosowania doustnych glikokortykosteroidów między 48., a 52. tygodniem – ocena w podgrupach

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje na temat częstości całkowitego zaprzestania stosowania doustnych GKS między 48., a 52. tygodniem w poszczególnych grupach wyróżnionych z uwagi na wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne, które pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Hellmich 2024*.

Tabela 35. Redukcja dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów między 48., a 52. tygodniem – ocena w podgrupach; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Podgrupa	MANDARA		Różnica (95% CI) [p.p.]
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Ogółem	29/70 (41,4%)	18/70 (25,7%)	15,69 (0,67; 30,71)
Liczba eozynofili we krwi [komórek/μl]			
<150	10/20 (50,0%)	5/20 (25,0%)	24,72 (-1,88; 51,31)
≥ 150	19/50 (38,0%)	13/50 (26,0%)	12,09 (-5,85; 30,03)
BMI [kg/m²]			
≤ 30	24/58 (41,4%)	14/51 (27,5%)	12,51 (-4,35; 29,37)
>30	5/12 (41,7%)	4/19 (21,1%)	25,50 (-7,40; 58,40)
Wyjściowe dawkowanie glikokortykosteroidów [mg/dzień]			
<12	26/52 (50,0%)	15/56 (26,8%)	22,27 (4,56; 39,99)
≥ 12	3/18 (16,7%)	3/14 (21,4%)	-2,85 (-28,97; 23,26)

Podgrupa	MANDARA		Różnica (95% CI) [p.p.]
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Płeć			
Mężczyźni	7/25 (28,0%)	7/31 (22,6%)	6,00 (-15,56; 27,57)
Kobiety	22/45 (48,9%)	11/39 (28,2%)	20,66 (0,47; 40,84)
Wiek [lata]			
≥18 i ≤65	23/57 (40,4%)	14/59 (23,7%)	16,32 (-0,34; 32,97)
> 65	6/13 (46,2%)	4/11 (36,4%)	10,18 (-23,33; 43,68)
Region			
Ameryka Północna	9/16 (56,3%)	7/16 (43,8%)	9,86 (-25,60; 45,32)
Japonia	1/4 (25,0%)	0/4 (0%)	NO
Reszta świata	19/50 (38,0%)	11/50 (22,0%)	16,84 (-0,53; 34,20)
Czas od momentu diagnozy EGPA [lata]			
≤4	13/37 (35,1%)	12/42 (28,6%)	8,44 (-11,78; 28,65)
>4	16/33 (48,5%)	6/28 (21,4%)	24,97 (2,76; 47,17)
Terapia immunosupresyjna stosowana wyjściowo			
Tak	10/26 (38,5%)	7/24 (29,2%)	8,00 (-16,72; 32,72)
Nie	19/44 (43,2%)	11/46 (23,9%)	19,94 (1,03; 38,86)
Wyjściowa punktacja VDI			
<5	19/47 (40,4%)	15/49 (30,6%)	10,55 (-7,60; 28,70)
≥5	10/23 (43,5%)	3/21 (14,3%)	28,03 (2,44; 53,62)
Rasa			
Biała	26/53 (49,1%)	15/57 (26,3%)	23,94 (6,50; 41,37)
Azjatycka	2/9 (22,2%)	2/8 (25,0%)	-4,23 (-45,69; 37,24)
Inna	1/8 (12,5%)	1/5 (20,0%)	-11,49 (-50,89; 27,90)
Dodatni wynik na obecność ANCA			
Tak	8/18 (44,4%)	6/22 (27,3%)	13,60 (-15,50; 42,70)
Nie	21/50 (40,4%)	12/48 (25,0%)	16,59 (-1,07; 34,26)

5.4.2.4 Trwałe zmniejszenie lub zaprzestanie stosowania doustnych GKS (w 40. tygodniu i utrzymujące się do 52. tygodnia)

Informacje na temat takiej analizy odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym konferencyjnego *Hellmich 2024*. Trwałe zaprzestanie stosowania doustnych GKS w 40. tygodniu (zmniejszenie o 100%) utrzymujące się do 52. tygodnia odnotowano u 24,3% chorych z grupy BEN i 10,0% pacjentów z grupy MEP – różnice nominalnie były znamienne na korzyść benralizumabu: HR = 2,97 (95% CI: 1,26; 7,77), p = 0,0268. Natomiast trwałe zmniejszenie o ≥50% stosowania doustnych GKS w 40. tygodniu

utrzymujące się do 52. tygodniem odnotowano u 71,1% chorych z grupy BEN i 70,0% pacjentów z grupy MEP – różnice nominalnie były nieznamienne: HR = 1,17 (95% CI: 0,79, 1,74).

Tabela 36. Trwałe zmniejszenie dawki doustnych GKS (w 40 tygodniu i utrzymujące się do 52 tygodnia); BEN vs MEP; badanie MANDARA.

	MANDARA		HR (95% CI)
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Trwała 100% redukcja dziennej dawki doustnych GKS (w 40 tygodniu i utrzymujące się do 52 tygodnia)			
	71,1%	70,0%	1,17 (0,79, 1,74); p = 0,3852
Trwała ≥50% redukcja dziennej dawki doustnych GKS (w 40 tygodniu i utrzymujące się do 52 tygodnia)			
	24,3%	10,0%	2,97 (95% CI: 1,26, 7,77)

5.4.2.5 Redukcja dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów w 32. i 52. tygodniu

W doniesieniu konferencyjnym *Nair 2024* podano również dane na temat odsetka chorych z ≥50% i 100% redukcją dziennej dawki doustnych GKS w 32. i 52. tygodniu. Informacje prezentuje kolejna tabela – w przypadku oceny redukcji dawkowania doustnych GKS o połowę lub więcej różnice między BEN, a MEP nie były znamienne, jednak nominalnie istotnie więcej chorych uzyskiwało możliwość całkowitego odstawienia doustnych GKS w 32. i 52. tyg. w grupie BEN, HR = 1,84 (95% CI: 1,06; 3,27), p = 0,0291.

Tabela 37. Redukcja dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów w 32. i 52. tygodniu; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Punkt czasowy	MANDARA, n (%)		HR (95% CI), p
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
	≥50% redukcja dziennej dawki doustnych GKS w 32. i 52. tygodniu		
32. tydz., % (95% CI)	80,00% (69,97%; 88,39%)	69,12% (58,03%; 79,61%)	1,32 (0,92; 1,88), p = 0,1431 [^]
52. tydz., % (95% CI)	90,00% (81,68%; 95,60%)	85,29% (75,88%; 92,45%)	
	100% redukcja dziennej dawki doustnych GKS w 32. i 52. tygodniu		
32. tydz., % (95% CI)	15,92% (9,15%; 26,91%)	4,46% (1,46%; 13,18%)	1,84 (1,06; 3,27), p = 0,0291[^]
52. tydz., % (95% CI)	42,02% (31,41%; 54,52%)	26,85% (17,85%; 39,18%)	

[^] nominalne.

5.4.1 Nawroty EGPA

Kolejnym punktem końcowym badania MANDARA była analiza częstości nawrotów, które zdefiniowano jako: aktywne zapalenie naczyń (BVAS > 0); lub aktywne objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe astmy z odpowiadającym pogorszeniem wyniku ACQ-6; lub aktywna choroba nosa i/lub zatok, z

odpowiadającym pogorszeniem ≥ 1 z pytań w kwestionariuszu SSQ oraz uzasadnione zwiększenie całkowitej dawki dobowej doustnych GKS do >4 mg/dobę prednizolonu; lub zwiększona dawka lub dodanie terapii immunosupresyjnej bądź hospitalizacja związana z pogorszeniem EGPA. W obu grupach nawrotu EGPA wystąpiły u 30%, nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia nawrotu było istotnie różne między analizowanymi interwencjami, HR = 0,98 (95% CI: 0,53; 1,82).

Tabela 38. Ocena nawrotów; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		HR (95% CI)
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
21 (30%), liczba zdarzeń: 34	21 (30%), liczba zdarzeń: 30	0,98 (0,53; 1,82), p = 0,9466*

* dane z doniesienia konferencyjnego Wechsler 2023.

5.4.1.1 Roczna częstość nawrotów (ARR)

Dodatkowo przedstawiono informacje na temat rocznej częstości nawrotów, który obliczano w następujący sposób: $365,25 \times$ całkowita liczba nawrotów/całkowity czas trwania obserwacji w grupie leczonej (dni). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie – wskaźnik częstości (*rate ratio*) wyniósł 1,03 (95% CI: 0,56; 1,90).

Tabela 39. Roczna częstość nawrotów; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		Wskaźnik częstości (95% CI)
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
0,50	0,49	1,03 (0,56; 1,90)

5.4.1.2 Ciężkie (*major*) nawroty EGPA

W badaniu MANDARA przedstawiono także dane na temat częstości ciężkich nawrotów, które zdefiniowano jako: każde zdarzenie EGPA zagrażające narządom lub życiu; lub wynik BVAS ≥ 6 (zajmujący ≥ 2 układy narządów dodatkowo do innych objawów ogólnych, jeśli występują [np. bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, gorączka $>38^\circ\text{C}$ lub utrata masy ciała >2 kg]) lub nawrót astmy wymagający hospitalizacji bądź nawrót objawów zatokowo-nosowych wymagający hospitalizacji. Ogółem wystąpiły 4 zdarzenia w grupie mepolizumabu (w tym 2 u jednego chorego) i żadne w grupie benralizumabu. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie zarówno pod względem odsetka chorych z co najmniej jednym takim nawrotem (RR = 0,14 [95% CI: 0,01; 2,72], p = 0,1953), jak i konkretną liczbą ciężkich nawrotów.

Tabela 40. Ocena ciężkich nawrotów EGPA; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Liczba nawrotów ciężkich, n (%)	MANDARA		RB/RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
≥1	0 (0%), liczba zdarzeń: 0	3 (4%), liczba zdarzeń: 4	0,14 (0,01; 2,72), p = 0,1953	-0,04 (-0,10; 0,01), p = 0,1197
0	70 (100%)	67 (95,7%)	1,04 (0,99; 1,11), p = 0,1312	0,04 (-0,01; 0,10), p = 0,1197
1	0 (0%)	2 (2,9%)	0,20 (0,01; 4,09), p = 0,2960	-0,03 (-0,08; 0,02), p = 0,2342
2	0 (0%)	1 (1,4%)	0,33 (0,01; 8,04), p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4693
≥3	0 (0%)	0 (0%)	1,00 (0,02; 49,70), p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03), p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.1.3 Roczna częstość ciężkich nawrotów EGPA

Dodatkowo podano informacje na temat rocznej częstości ciężkich nawrotów, która średnio w grupie BEN wyniosła ona 0,00, a w grupie MEP 0,05.

Tabela 41. Roczna częstość ciężkich nawrotów EGPA; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA	
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)
średnia (SD): 0,00 (0,000)	średnia (SD): 0,05 (0,277)
mediana (zakres): 0,00 (0,0-0,0)	mediana (zakres): 0,00 (0,0-2,0)

5.4.2 Zmniejszenie liczby eozynofili we krwi

Hipereozynofilia (zwiększona liczba eozynofili we krwi) jest cechą charakterystyczną i biomarkerem stanu zapalnego u chorych na EGPA. W badaniu MANDARA oceniono redukcję liczby eozynofili we krwi. Została ona zaobserwowana już w pierwszym tygodniu i utrzymała się w kolejnych punktach czasowych próby. Wyjściowo liczba ta wynosiła 306,0 (SD: 225,0)/ μ l w grupie BEN i 384,9 (SD: 563,6)/ μ l. W 1. tygodniu została zredukowana do odpowiednio 46,7 (SD: 39,8)/ μ l i 119,8 (SD: 136,4)/ μ l, a w 52. tygodniu do odpowiednio 32,4 (SD: 40,8)/ μ l i 71,8 (SD: 54,4)/ μ l. Po 52 tygodniach terapii różnice między grupami były znamienne na korzyść BEN, MD = -39,40 (95% CI: -55,33; -23,47)/ μ l, p < 0,0001.

Dodatkowo podano, że współczynnik średniej najmniejszych kwadratów w 52. tygodniu w porównaniu do średniej wyjściowej wyniósł w grupie BEN 0,10, a w grupie MEP 0,26. W doniesieniu konferencyjnym *Wechsler 2024b* zaznaczono, że od tygodnia 1., w każdym punkcie czasowym obserwowano nominalnie istotnie większą skorygowaną średnią redukcję liczby eozynofili w porównaniu do wartości wyjściowych

w grupie BEN w odniesieniu do MEP. Współczynnik skorygowanej średniej geometrycznej pomiędzy grupami wyniósł 0,38 (95% CI: 0,29; 0,49), $p < 0,0001$ w tygodniu 1., oraz 0,36 (95% CI: 0,27; 0,49) w tygodniu 52. Autorzy zaznaczyli, że dalszej oceny wymaga potwierdzenie, że ta większa deplecja eozynofili przełoży się na korzyść kliniczną (Wechsler 2024b).

Tabela 42. Liczba eozynofili we krwi w 52. tygodniu; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		MD (95% CI), p*
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Średnia (SD)/μl w 52 tyg.		
32,4 (40,8)	71,8 (54,4)	-39,40 (-55,33; -23,47), p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.2.1 Zmniejszenie liczby eozynofili we krwi do ≤ 30 komórek/ μ l w poszczególnych punktach czasowych

Kolejna tabela prezentuje skorygowane odsetki pacjentów z redukcją liczby eozynofili we krwi do ≤ 30 komórek/ μ l w poszczególnych punktach czasowych próby MANDARA. W każdym z nich odsetki były większe dla BEN w porównaniu do MEP, a w doniesieniu konferencyjnym Wechsler 2024b podano, że różnice między grupami od 1. do 52. tygodnia badania były nominalnie znamienne.

Tabela 43. Redukcja liczby eozynofili we krwi do ≤ 30 komórek/ μ l; skorygowane odsetki chorych; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Tydzień	MANDARA		Różnica (95% CI ^{^^}) [p.p.]
	BEN (N = 70), % [^]	MEP (N = 70), % [^]	
1	51,5%	12,1%	39,45 (25,51; 53,40), p < 0,0001 [#]
4	56,0%	12,8%	43,26 (29,27; 57,25), IS [#]
8	68,5%	13,5%	55,07 (41,58; 68,57), IS [#]
12	64,4%	16,8%	47,59 (33,26; 61,91), IS [#]
16	68,2%	26,2%	41,93 (26,58; 57,27), IS [#]
20	68,0%	20,7%	47,26 (32,80; 61,72), IS [#]
24	57,8%	19,2%	38,55 (23,23; 53,88), IS [#]
25	55,9%	18,3%	37,64 (22,16; 53,12), IS [#]
28	68,4%	21,6%	46,72 (32,06; 61,37), IS [#]
32	59,8%	20,8%	39,03 (23,47; 54,58), IS [#]
36	61,4%	12,4%	49,01 (35,57; 62,44), IS [#]
40	70,2%	16,9%	53,31 (39,18; 67,44), IS [#]
44	66,6%	14,9%	51,66 (37,20; 66,12), IS [#]

Tydzień	MANDARA		Różnica (95% CI ^{^^}) [p.p.]
	BEN (N = 70), % [^]	MEP (N = 70), % [^]	
48	66,1%	18,6%	47,55 (32,73; 62,38), IS [#]
52	69,4%	16,5%	52,88 (39,04; 66,72), p < 0,0001 [#]

[^] odsetek dopasowany (*adjusted proportion*) z użyciem metody standaryzacji marginalnej (*marginal standardization method*) w ramach regresji logistycznej, z dopasowaniem na grupę leczenia, wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, wyjściową punktację wskaźnika BVAS i region;

^{^^} zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu;

[#] dane z doniesienia konferencyjnego *Wechsler 2024b*.

Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Wechsler 2024b* podano także medianę dni (95% CI) do pierwszej redukcji liczby eozynofili we krwi do ≤ 30 komórek/ μl . Była ona istotnie mniejsza w grupie BEN w porównaniu do MEP, 26,5 vs 183,0 dni; HR = 3,86 (95% CI: 2,57; 5,84), p < 0,0001.

Tabela 44. Czas do pierwszej redukcji liczby eozynofili we krwi do ≤ 30 komórek/ μl ; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		HR (95% CI), p
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Mediana (95% CI) [dni]; n (%) z redukcją liczby eozynofili we krwi do ≤ 30 komórek/μl		
26,50 (10,00; 29,00); 65 (92,9%)	183,00 (120,00; 274,00); 46 (65,7%)	3,86 (2,57; 5,84), p < 0,0001

5.4.2.1 Zmniejszenie liczby eozynofili we krwi o $\geq 90\%$ w poszczególnych punktach czasowych badania

Kolejna tabela prezentuje skorygowane odsetki pacjentów z redukcją liczby eozynofili we krwi o $\geq 90\%$ w poszczególnych punktach czasowych próby MANDARA. W każdym z nich odsetki były większe dla BEN w porównaniu do MEP. W doniesieniu konferencyjnym *Wechsler 2024b* podano, że różnice między grupami od 1. do 52. tygodnia badania były nominalnie znamienne (podobnie jak w przypadku redukcji do ≤ 30 komórek/ μl).

Tabela 45. Redukcja liczby eozynofili we krwi o $\geq 90\%$; skorygowane odsetki chorych; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Tydzień	MANDARA		Różnica (95% CI ^{^^}) [p.p.]
	BEN (N = 70), % [^]	MEP (N = 70), % [^]	
1	34,5%	2,4%	32,08 (20,16; 44,00), IS [#]
4	33,3%	7,5%	25,81 (14,89; 36,74), IS [#]
8	51,2%	15,0%	36,23 (23,54; 48,92), IS [#]
12	47,6%	13,3%	34,33 (21,97; 46,68), IS [#]
16	55,8%	17,8%	38,05 (25,80; 50,29), IS [#]

Tydzień	MANDARA		Różnica (95% CI ^{^^}) [p.p.]
	BEN (N = 70), % [^]	MEP (N = 70), % [^]	
20	53,1%	17,4%	35,71 (23,05; 48,36), IS [#]
24	41,2%	14,2%	27,00 (13,46; 40,54), IS [#]
25	43,5%	17,6%	25,88 (12,10; 39,66), IS [#]
28	61,7%	16,8%	44,88 (31,83; 57,94), IS [#]
32	46,3%	17,8%	28,56 (16,26; 40,86), IS [#]
36	47,0%	13,9%	33,13 (21,31; 44,94), IS [#]
40	53,5%	17,5%	36,00 (23,27; 48,72), IS [#]
44	47,4%	13,8%	33,56 (21,68; 45,44), IS [#]
48	44,7%	22,2%	22,50 (9,67; 35,34), IS [#]
52	60,5%	14,0%	46,52 (34,70; 58,34), IS [#]

[^] odsetek dopasowany (*adjusted proportion*) z użyciem metody standaryzacji marginalnej (*marginal standardization method*) w ramach regresji logistycznej, z dopasowaniem na grupę leczenia, wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, wyjściową punktację wskaźnika BVAS i region;

^{^^} zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu;

[#] dane z doniesienia konferencyjnego *Wechsler 2024b*.

Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Wechsler 2024b* podano także medianę dni do pierwszej redukcji liczby eozynofili we krwi o $\geq 90\%$. Była ona znamiennej mniejsza w grupie BEN w porównaniu do MEP, HR = 4,75 (95% CI: 2,94; 7,91), $p < 0,0001$.

Tabela 46. Czas do pierwszej redukcji liczby eozynofili we krwi o $\geq 90\%$; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		HR (95% CI), p
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Mediana (95% CI) [dni]; n (%) z redukcją liczby eozynofili we krwi do ≤ 30 komórek/ μ l		
63,50 (29,00; 88,00); 58 (82,9%)	NO; 29 (41,4%)	4,75 (2,94; 7,91), $p < 0,0001$

5.4.2.2 Zmniejszenie liczby eozynofili we krwi do < 150 komórek/ μ l w poszczególnych punktach czasowych badania

Kolejna tabela prezentuje skorygowane odsetki pacjentów z redukcją liczby eozynofili we krwi do < 150 komórek/ μ l w poszczególnych punktach czasowych próby MANDARA. Po 52 tygodniach leczenia dopasowany odsetek pacjentów z takim punktem końcowym wynosił 95,5% w grupie BEN i 98,7% w grupie MEP, a różnica między grupami wyniosła -3,21 p.p. (95% CI: -8,91 p.p.; 2,49 p.p.).

Tabela 47. Redukcja liczby eozynofili we krwi do <150 komórek/ μ l; skorygowane odsetki chorych; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Tydzień	MANDARA		Różnica (95% CI ^{^^}) [p.p.]
	BEN (N = 70), % [^]	MEP (N = 70), % [^]	
1	94,1%	76,1%	17,96 (7,28; 28,64)
4	92,2%	91,1%	1,06 (-8,00; 10,11)
8	97,7%	99,2%	-1,47 (-4,40; 1,46)
12	99,2%	99,2%	-0,01 (-0,03; 0,01)
16	95,9%	94,7%	1,19 (-4,76; 7,14)
20	98,3%	94,2%	4,13 (-2,07; 10,70)
24	93,0%	92,1%	0,90 (-8,90; 10,70)
25	88,5%	98,8%	-10,30 (-18,40; -2,19)
28	96,8%	93,8%	3,04 (-3,96; 10,04)
32	95,2%	97,0%	-1,81 (-8,55; 4,92)
36	94,0%	95,5%	-1,57 (-8,80; 5,67)
40	98,6%	100,0%	-1,36 (-4,32; 1,60)
44	96,9%	98,3%	-1,45 (-6,76; 3,86)
48	96,7%	96,9%	-0,22 (-6,36; 5,91)
52	95,5%	98,7%	-3,21 (-8,91; 2,49)

[^] odsetek dopasowany (*adjusted proportion*) z użyciem metody standaryzacji marginalnej (*marginal standardization method*) w ramach regresji logistycznej, z dopasowaniem na grupę leczenia, wyjściowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, wyjściową punktację wskaźnika BVAS i region;

^{^^} zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu.

Co więcej w doniesieniu konferencyjnym *Wechsler 2024b* przedstawiono też medianę dni do pierwszej redukcji liczby eozynofili we krwi do <150 komórek/ μ l. Nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami.

Tabela 48. Czas do pierwszej redukcji liczby eozynofili we krwi do <150 komórek/ μ l; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA		HR (95% CI), p
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Mediana (95% CI) [dni]; n (%) z redukcją liczby eozynofili we krwi do <150 komórek/ μ l		
8,00 (8,00; 9,00); 69 (98,6%)	8,00 (8,00; 9,00); 70 (100,0%)	1,05 (0,74; 1,50), p = 0,7767

5.4.3 Korzyść kliniczna

W badaniu MANDARA osiągnięcie korzyści klinicznej zdefiniowano jako wystąpienie jakiegokolwiek ze zdarzeń: remisja w dowolnym momencie (przyjęto 2 kryteria dawki doustnych GKS – ≤ 4 mg/dzień lub

≤7,5 mg/dzień), ≥50% redukcja średniej dobowej dawki doustnych GKS w trakcie tygodni 48 do 52 lub okres bez nawrotu EGPA w trakcie etapu badania z podwójnym zaślepieniem. Dane te zaprezentowano w tabeli poniżej – pod względem oceny korzyści względnej między analizowanymi grupami nie stwierdzono istotnych różnic (obliczenia autorów raportu).

Tabela 49. Korzyść kliniczna; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Parametr	MANDARA		RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Odsetek dopasowany BEN vs MEP	Różnica (95% CI [^]), p [p.p.]
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)				
Korzyść kliniczna (kryterium remisji – dawka glikokortykosteroidów ≤4 mg/dzień)						
n (%)	66 (94,3%)	63 (90,0%)	1,05 (0,95; 1,15), p = 0,3476	0,04 (-0,05; 0,13), p = 0,3445	94,4% vs 89,8%	4,60 (-4,22; 13,41), p = 0,3068**
Korzyść kliniczna (kryterium remisji – dawka glikokortykosteroidów ≤7,5 mg/dzień)						
n (%)	68 (97,1%)	69 (98,6%)	0,99 (0,94; 1,04), p = 0,5599	-0,01 (-0,06; 0,03), p = 0,5590	97,3% vs 98,5%	-1,13 (-5,85; 3,59), p = 0,6390**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesienia konferencyjnego *Wechsler 2023*;

[^] zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu.

5.4.4 Odpowiedź całkowita

Dodatkowo przeanalizowano także odpowiedź całkowitą, którą zdefiniowano jako wystąpienie wszystkich następujących kryteriów: remisja w dowolnym momencie (przyjęto 2 kryteria dawki doustnych GKS - ≤4 mg/dzień lub ≤7,5 mg/dzień), ≥50% redukcja średniej dobowej dawki doustnych GKS w trakcie tygodni 48 do 52 lub okres bez nawrotu EGPA w trakcie etapu badania z podwójnym zaślepieniem. Informacje zebrano w kolejnej tabeli – pod względem oceny korzyści względnej między analizowanymi grupami nie odnotowano znamienych różnic.

Tabela 50. Odpowiedź całkowita; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Parametr	MANDARA		RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Odsetek dopasowany BEN vs MEP	Różnica (95% CI [^]), p [p.p.]
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)				
Odpowiedź całkowita (kryterium remisji – dawka glikokortykosteroidów ≤4 mg/dzień)						
n (%)	43 (61,4%)	39 (55,7%)	1,10 (0,83; 1,46), p = 0,4934	0,06 (-0,11; 0,22), p = 0,4918	62,5% vs 54,6%	7,90 (-7,32; 23,12), p = 0,0388**
Odpowiedź całkowita (kryterium remisji – dawka glikokortykosteroidów ≤7,5 mg/dzień)						
n (%)	45 (64,3%)	41 (58,6%)	1,10 (0,84; 1,43), p = 0,4883	0,06 (-0,10; 0,22), p = 0,4866	64,9% vs 57,9%	6,93 (-8,42; 22,28), p = 0,3762**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesienia konferencyjnego *Wechsler 2023*;

[^] zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu.

5.4.5 Ocena stopnia nasilenia choroby przez pacjenta PGIS

Badacze z próby MANDARA zaprezentowali także ocenę stopnia nasilenia choroby przez pacjenta (PGIS, z ang. *Patient Global Impression of Severity*). Dane zamieszczono w kolejnej tabeli. Z uwagi na brak możliwości precyzyjnego obliczenia liczby pacjentów z daną kategorią z powodu braku informacji jaka liczebność wykonała ocenę nasilenia choroby na początku i końcu badania – odstąpiono od obliczania miary efektu w postaci RR/RB (95% CI) oraz istotności statystycznej. Autorzy badania nie przeprowadzili oceny liczbowej i statystycznej tego punktu końcowego.

Ogółem można stwierdzić, że końcowo brak objawów odnotowano u 6,6% chorych z grupy benralizumabu i 18,0% chorych z grupy mepolizumabu. Zbliżony odsetek między analizowanymi interwencjami stwierdzono w przypadku objawów bardzo łagodnych (które były najczęściej obserwowaną kategorią odpowiedzi w ocenie stopnia nasilenia choroby przez pacjenta), łagodnych i umiarkowanych. Częściej po 52 tyg. leczenia BEN pacjenci zgłaszali objawy ciężkie i bardzo ciężkie w odniesieniu do terapii MEP, odpowiednio 8,2% vs 1,6% i 3,3% vs 0%. Trzeba przy tym jednak zaznaczyć, że różnice w poszczególnych kategoriach między grupami występowały już wyjściowo, co prezentuje także tabela poniżej. Odnotowano podobne zwiększenie odsetka pacjentów raportujących brak objawów lub jedynie objawy łagodne – o 16,6 p.p. w grupie BEN i o 17,5 p.p. w MEP.

Tabela 51. Ocena stopnia nasilenia choroby przez pacjenta; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Parametr	MANDARA	
	BEN	MEP
Wyjściowo		
Brak objawów	11,4%	2,9%
Bardzo łagodne	11,4%	27,1%
Łagodne	25,7%	22,9%
Umiarkowane	40,0%	37,1%
Ciężkie	10,0%	7,1%
Bardzo ciężkie	1,4%	2,9%
Łącznie – brak objawów lub bardzo łagodne	22,8%*	30,0%*
Tydzień 52.		
Brak objawów	6,6%	18,0%
Bardzo łagodne	32,8%	29,5%
Łagodne	23,0%	31,1%
Umiarkowane	26,2%	19,7%

Parametr	MANDARA	
	BEN	MEP
Ciężkie	8,2%	1,6%
Bardzo ciężkie	3,3%	0%
Łącznie – brak objawów lub bardzo łagodne	39,4%*	47,5%*
Zwiększenie odsetka z brakiem objawów lub bardzo łagodnymi	+16,6 p.p.*	+17,5 p.p.*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

5.4.6 Ocena obciążenia chorobą z perspektywy pacjenta

W doniesieniu konferencyjnym *Merkel 2024* odnaleziono dodatkowe dane przedstawiające ocenę obciążenia chorobą (*burden of EGPA*) z perspektywy pacjenta. Analizę przeprowadzono po wdrożeniu terapii (między 7, a ≤21 dniem badania) oraz między 7, a ≤21 dniem po ostatniej wizycie w czasie trwania okresu próby z podwójnym zaślepieniem.

W treści odnalezionego abstraktu przedstawiono dane z pierwszego okresu. W tej wstępnej analizie ponad 35 różnych objawów uznano za uciążliwe dla 9 pacjentów w wieku 4-70 lat, z którymi przeprowadzono wywiad (89% z nich stanowiły kobiety). U wszystkich pacjentów stwierdzono trudności w oddychaniu/duszność, 78% chorych zgłosiło kaszel, świszczący oddech i neuropatię, a 67% pacjentów doświadczyła zmęczenia i zatkania bądź wydzieliny z nosa. Ankietowani wskazali, że EGPA wpływała na ich zdolność do pracy (89%), wykonywanie ćwiczeń fizycznych (89%), sen (67%) i angażowanie się w aktywność społeczną (56%), w tym u 44% chorych wystąpiły trudności w codziennych czynnościach.

Dodatkowo na posterze zaprezentowanym na konferencji podano aktualizację powyższych danych, uwzględniając już 35 chorych o średnim wieku 51,9 (SD: 12,0) lat, wśród których kobiety stanowiły około 71%. Zamieszczono też informację na temat średniej uciążliwości objawu (ADR, z ang. *average disturbance rating*) w skali od 0 do 10, gdzie 10 oznaczało bardzo dużą uciążliwość. W tej grupie pacjentów do najczęstszych objawów należały: trudności w oddychaniu/skrócenie oddechu (88,6%, ADR = 6,6), zatkanie bądź wydzielina z nosa (82,9%, 6,6) i zmęczenie (80,0%, 7,2). EGPA wpływała najbardziej na zdolność do wykonywania ćwiczeń czy innych wyczerpujących czynności (74,3%, 7,8) oraz jakość i długość snu (71,4%, 6,9).

5.4.7 Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela

Szczegółowe informacje o zmianie względem *baseline* wartości FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela zaprezentowano w poniższej tabeli. W obu grupach odnotowano wzrost bezwzględnych wartości FEV1, różnice między BEN, a MEP nie były znamienne ($p = 0,5223$).

Tabela 52. Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA, średnia (SD*) [l]		MD (95% CI), p*
BEN (N = 64)	MEP (N = 59)	
Zmiana wartości FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela		
0,059 (0,40)^	0,014 (0,38)^	0,05 (-0,09; 0,18), $p = 0,5223$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ na podstawie danych odczytanych z wykresu z suplementu do publikacji *Wechsler 2024*.

5.4.8 Zmiana należytnej wartości ppFEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela

Dane na temat o zmianie względem *baseline* należytnej wartości ppFEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela podsumowano w poniższej tabeli. W obu grupach odnotowano wzrost należytnej wartości FEV1, nie odnotowano istotnych różnic między benralizumab, a mepolizumabem w ocenie tego punktu końcowego ($p = 0,4304$).

Tabela 53. Zmiana należytnej wartości ppFEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA, średnia (SD*) [%]		MD (95% CI), p*
BEN (N = 64)	MEP (N = 59)	
Zmiana wartości ppFEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela		
2,63 (12,61)^	0,89 (11,86)^	1,74 p.p. (-2,58; 6,06), $p = 0,4304$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ na podstawie danych odczytanych z wykresu z suplementu do publikacji *Wechsler 2024*.

5.4.1 Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6

W próbie MANDARA przedstawiono też wyniki z użyciem Kwestionariusza Kontroli Astmy ACQ-6. Kwestionariusz Kontroli Astmy ACQ-6 został opracowany do samodzielnego wypełniania przez dorosłych i młodzież. Pacjenci są proszeni o zanotowanie swoich doświadczeń związanych z 5 objawami (budzenie się w nocy, objawy przy budzeniu, ograniczenia aktywności, duszność i świszczący oddech) oraz

stosowaniem krótko działającego β 2-agonisty (SABA) w ciągu poprzedniego tygodnia, używając 7-punktowej skali (0 = brak zaburzeń; 6 = maksymalne zaburzenie). Wynik ACQ-6 jest obliczany jako średnia z 6 równo ważonych elementów. Średnie wyniki ACQ $\leq 0,75$ wskazują na dobrze kontrolowaną astmę, wyniki między 0,75 a 1,5 wskazują na częściowo kontrolowaną astmę, a wynik $\geq 1,5$ wskazuje na źle kontrolowaną astmę. Zmiana indywidualnego wyniku o co najmniej 0,5 jest istotna klinicznie.

W obu grupach odnotowano istotną klinicznie poprawę kontroli astmy, nie odnotowano natomiast istotnych różnic między pacjentami stosującymi benralizumab, a mepolizumab ($p = 0,7886$).

Tabela 54. Kontrola objawów astmy - kwestionariusz ACQ-6; zmiana vs baseline; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA, średnia (SD*)		MD (95% CI), p*
BEN (N = 68)	MEP (N = 67)	
Zmiana punktacji ACQ-6		
-0,56 (0,65)^	-0,59 (0,65)^	0,03 (-0,19; 0,25), p = 0,7886

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ na podstawie danych odczytanych z wykresu z suplementu do publikacji *Wechsler 2024*.

5.4.2 Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36

Kwestionariusz *The Short Form (36) Health Survey* jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Obejmuje 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, co pozwala ocenić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia. Wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.

Kolejna tabela prezentuje informacje o zmianie punktacji w ocenie jakości zdrowia fizycznego i psychicznego według skali SF-36. W obu ramionach odnotowano poprawę jakości życia. Dla żadnych z nich nie odnotowano znamienych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji (odpowiednio p wyniosło 0,0699 i 0,5027).

Tabela 55. Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36; zmiana vs baseline; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA, średnia (SD*)		MD (95% CI), p*
BEN (N = 64)	MEP (N = 63)	
Podskala fizyczna skali SF-36		
0,44 (6,51)^	2,51 (6,36)^	-2,07 (-4,31; 0,17), p = 0,0699
Podskala psychiczna skali SF-36		

MANDARA, średnia (SD*)		MD (95% CI), p*
BEN (N = 64)	MEP (N = 63)	
1,18 (9,00)^	2,25 (8,99)^	-1,07 (-4,20; 2,06), p = 0,5027

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ na podstawie danych odczytanych z wykresu z suplementu do publikacji *Wechsler 2024*.

5.4.3 Kwestionariusz SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test 22*)

Kolejna tabela prezentuje dane o zmianie punktacji narzędzia SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test 22*), które uwzględnia zgłaszane przez pacjentów problemy fizyczne, ograniczenia funkcjonalne i emocjonalne jako konsekwencje schorzeń zatokowo-nosowych – wyższe wyniki wskazują na gorszą jakość życia. W obu grupach odnotowano poprawę jakości życia związanej z objawami zatokowo-nosowymi, nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między BEN, a MEP ($p = 0,8973$).

Tabela 56. Ocena kwestionariuszem SNOT-22; zmiana vs baseline; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA, średnia (SD*)		MD (95% CI), p*
BEN (N = 64)	MEP (N = 63)	
Zmiana punktacji SNOT-22		
-5,88 (13,55)^	-6,19 (13,51)^	0,31 (-4,40; 5,02), p = 0,8973

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ na podstawie danych odczytanych z wykresu z suplementu do publikacji *Wechsler 2024*.

5.4.4 Kwestionariusz SSQ (*Sinonasal Symptom Questionnaire*)

W badaniu MANDARA zaprezentowano także zmiany w punktacji poszczególnych kategorii kwestionariusza SSQ (*Sinonasal Symptoms Questionnaire*). Wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów. Dla żadnej z prezentowanych kategorii nie stwierdzono znamiennej różnicy między analizowanymi interwencjami.

Tabela 57. Punktacja SSQ; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Parametr	BEN (N = 70)			MEP (N = 70)			MD (95% CI), p*
	Średnia wyjściowa punktacja (SD)	Średnia punktacja w 49-52 tyg. (SD)	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	Średnia wyjściowa punktacja (SD)	Średnia punktacja w 49-52 tyg. (SD)	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
Katar	1,0 (0,85)	1,2 (0,98)	0,2 (1,13)	1,2 (1,00)	1,0 (0,96)	-0,1 (0,97)	0,30 (-0,05; 0,65), p = 0,0919
Wydzielina z nosa do gardła	1,1 (1,00)	1,1 (0,96)	0,0 (1,09)	1,2 (1,06)	1,0 (0,95)	-0,1 (0,93)	0,10 (-0,24; 0,44), p = 0,5593

Parametr	BEN (N = 70)			MEP (N = 70)			MD (95% CI), p*
	Średnia wyjściowa punktacja (SD)	Średnia punktacja w 49-52 tyg. (SD)	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	Średnia wyjściowa punktacja (SD)	Średnia punktacja w 49-52 tyg. (SD)	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
Ból/ucisk w okolicy twarzy	0,7 (0,95)	0,7 (0,90)	0,0 (0,86)	0,6 (0,94)	0,6 (0,87)	0,0 (0,73)	0,00 (-0,26; 0,26), p = 1,0000
Utratę lub zmniejszenie zmysłu smaku/zapachu	1,3 (1,32)	1,5 (1,40)	0,2 (1,30)	1,2 (1,43)	1,1 (1,35)	0,0 (1,13)	0,20 (-0,20; 0,60), p = 0,3313
Blokadę/zatkanie nosa	1,3 (1,07)	1,5 (1,07)	0,2 (1,18)	1,4 (1,15)	1,3 (1,03)	0,0 (0,94)	0,20 (-0,15; 0,55), p = 0,2674

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.5 Wskaźnik VDI (*Vasculitis Damage Index*)

Vasculitis Damage Index (VDI) stosowany jest do pomiaru trwałych uszkodzeń związanych z układowym zapaleniem naczyń, bez względu na aktywność choroby. Rejestruje przewlekłe zmiany lub blizny, które wystąpiły od początku zapalenia naczyń, związane z przebiegiem choroby, powikłaniami leczenia lub współchorobowościami. VDI jest podzielony na 11 systemów narządowych. VDI przyjmuje zakres od 0 do 64, gdzie 0 oznacza brak uszkodzeń.

Dane na temat zmian wartości wskaźnika VDI (którego wyższe wyniki wskazują na większe uszkodzenie narządów) zamieszczono w tabeli poniżej. Różnice między grupami wyniosły 0,03 (95% CI: -0,10; 0,16) i nie były nominalnie znamienne.

Tabela 58. Zmiana wskaźnika *Vasculitis Damage Index* (VDI); BEN vs MEP; badanie MANDARA.

MANDARA, średnia		Różnica (95% CI), p [^]
BEN (N = 70)	MEP (N = 70)	
Zmiana wskaźnika VDI		
0,13	0,10	0,03 (-0,19; 0,25), p = 0,7886

* obliczono na podstawie dostępnych danych

[^] zaznaczono, że przedział ufności nie został dopasowany pod kątem wielokrotnego testowania, zatem nie powinien służyć do wnioskowania o istotności efektu.

5.4.6 Ocena absenteizmu i prezenteizmu WPAI-GH

W kolejnej tabeli zamieszczono analizę absenteizmu i prezenteizmu pacjentów, zgodnie z kwestionariuszem WPAI-GH (*Work Productivity and Activity Impairment General Health Questionnaire*). Dla żadnego

z analizowanych zagadnień (średnia liczba godzin opuszczonych w pracy z powodu problemu zdrowotnych, średnia liczba godzin realnie przepracowanych, absenteizm i prezenteizm) w okresie leczenia nie stwierdzono istotnych różnic między benralizumabem, a mepolizumabem.

Tabela 59. Ocena absenteizmu i prezenteizmu; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Tydzień badania	BEN (N = 70)		MEP (N = 70)		MD (95% CI), p*
	n	Wg WPAI-GH	n	Wg WPAI-GH	
Średnia liczba godzin opuszczonych w pracy z powodu problemów zdrowotnych (SD)					
Wyjściowo	34	4,2 (8,31)	37	8,0 (14,86)	-3,80 (-9,34; 1,74), p = 0,1791
4 tydz.	36	6,3 (14,27)	33	3,9 (8,44)	2,40 (-3,08; 7,88), p = 0,3906
8 tydz.	34	6,2 (12,75)	33	3,8 (9,93)	2,40 (-3,06; 7,86), p = 0,3892
12 tydz.	35	7,5 (14,20)	31	2,7 (7,42)	4,80 (-0,58; 10,18), p = 0,0804
16 tydz.	33	10,0 (15,59)	32	6,1 (12,78)	3,90 (-3,02; 10,82), p = 0,2694
28 tydz.	33	6,4 (11,85)	33	6,8 (13,06)	-0,40 (-6,42; 5,62), p = 0,8963
40 tydz.	30	3,7 (10,26)	31	2,4 (7,44)	1,30 (-3,21; 5,81), p = 0,5721
52 tydz.	32	6,8 (11,85)	29	5,5 (18,24)	1,30 (-6,51; 9,11), p = 0,7441
Średnia liczba godzin realnie przepracowanych (SD)					
Wyjściowo	34	34,0 (12,07)	37	30,3 (20,21)	3,70 (-3,97; 11,37), p = 0,3446
4 tydz.	36	31,9 (14,78)	33	36,3 (13,46)	-4,40 (-11,06; 2,26), p = 0,1956
8 tydz.	34	33,3 (12,01)	33	35,8 (13,32)	-2,50 (-8,58; 3,58), p = 0,4202
12 tydz.	35	28,2 (15,78)	31	30,7 (16,84)	-2,50 (-10,40; 5,40), p = 0,5353
16 tydz.	33	30,3 (14,21)	32	33,4 (15,24)	-3,10 (-10,27; 4,07), p = 0,3967
28 tydz.	33	31,9 (14,52)	33	34,1 (15,76)	-2,20 (-9,51; 5,11), p = 0,5554
40 tydz.	30	33,4 (17,24)	31	30,1 (16,22)	3,30 (-5,11; 11,71), p = 0,4416
52 tydz.	32	34,6 (15,64)	29	34,7 (16,76)	-0,10 (-8,26; 8,06), p = 0,9808
Absenteizm (%)					

Tydzień badania	BEN (N = 70)		MEP (N = 70)		MD (95% CI), p*
	n	Wg WPAI-GH	n	Wg WPAI-GH	
Wyjściowo	34	9,73 (18,540)	37	19,06 (35,294)	-9,33 (-22,30; 3,64), p = 0,1585
4 tydz.	36	11,93 (25,428)	33	9,42 (20,028)	2,51 (-8,25; 13,27), p = 0,6474
8 tydz.	34	11,75 (21,872)	33	7,13 (16,656)	4,62 (-4,67; 13,91), p = 0,3298
12 tydz.	35	15,33 (28,893)	31	6,49 (16,300)	8,84 (-2,32; 20,00), p = 0,1205
16 tydz.	33	19,43 (29,928)	32	10,08 (19,014)	9,35 (-2,80; 21,50), p = 0,1315
28 tydz.	33	14,65 (22,392)	33	14,00 (26,259)	0,65 (-11,12; 12,42), p = 0,9138
40 tydz.	30	6,18 (15,168)	31	7,91 (21,393)	-1,73 (-11,01; 7,55), p = 0,7149
52 tydz.	32	15,49 (25,800)	29	7,55 (20,532)	7,94 (-3,71; 19,59), p = 0,1817
Prezenteizm (%)					
Wyjściowo	33	30,00 (23,049)	31	16,77 (22,119)	13,23 (2,16; 24,30), p = 0,0191
4 tydz.	33	22,12 (20,118)	32	19,69 (24,027)	2,43 (-8,36; 13,22), p = 0,6589
8 tydz.	33	26,06 (24,231)	32	23,13 (25,708)	2,93 (-9,22; 15,08), p = 0,6365
12 tydz.	30	23,33 (20,567)	29	20,34 (24,565)	2,99 (-8,59; 14,57), p = 0,6128
16 tydz.	30	27,67 (25,008)	31	18,71 (21,870)	8,96 (-2,84; 20,76), p = 0,1368
28 tydz.	32	26,88 (24,021)	31	20,32 (25,623)	6,56 (-5,71; 18,83), p = 0,2948
40 tydz.	26	19,23 (25,127)	27	17,04 (20,905)	2,19 (-10,28; 14,66), p = 0,7307
52 tydz.	30	28,00 (30,671)	27	15,19 (18,265)	12,81 (-0,15; 25,77), p = 0,0527

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.7 Występowanie przeciwciał przeciwleukowych

Przeciwciał przeciwleukowych (ADA, z ang. *Anti-Drug Antibody*) nie stwierdzono trwale (wyjściowo, na wszystkich wizytach oraz w okresie leczenia) u 91,0% chorych. Natomiast wyjściowo lub w okresie leczenia odnotowano je u 9,0% pacjentów. Szczegółowe informacje na temat występowania przeciwciał przeciwleukowych.

Tabela 60. Ocena występowania przeciwciał przeciwleukowych; BEN; badanie MANDARA.

Rodzaj ADA	BEN (N = 67)
Brak wyjściowo, na wszystkich wizytach i w okresie leczenia	61 (91,0%)
Obecne wyjściowo lub w okresie leczenia	6 (9,0%)
Obecne tylko wyjściowo	0 (0%)
Obecne wyjściowo i w okresie leczenia	0 (0%)
Obecne w trakcie leczenia (<i>treatment-emergent ADA positive/ADA incidence</i>)	6 (9,0%)
Indukowane terapią	6 (9,0%)
Wzmocnione terapią	0 (0%)
Obecne poza trwaniem terapii	0 (0%)
Trwale obecne [^] (<i>persistently positive ADA</i>)	3 (4,5%)
Przejściowo obecne ^{^^} (<i>transiently positive ADA</i>)	3 (4,5%)
Obecne w trakcie leczenia z maksymalnym mianem w trakcie leczenia > mediana maksymalnego miana w trakcie leczenia	1 (1,5%)
Obecność przeciwciał neutralizujących na jakiegokolwiek wizycie (wyjściowo i/lub w trakcie trwania badania)	1 (1,5%)
Brak przeciwciał neutralizujących (lub ADA) wyjściowo, ale obecność przeciwciał neutralizujących na jakiegokolwiek wizycie po rozpoczęciu próby	1 (1,5%)

[^] ujemny wyjściowo, ale dodatni w ≥ 2 pomiarach w trakcie badania, przy ≥ 16 -tygodniowym odstępie między pierwszym, a ostatnim stwierdzeniem ADA;

^{^^} ujemny wyjściowo, ale dodatni w ≥ 1 pomiarze w trakcie badania, ale bez spełnienia warunku trwale obecnego ADA.

5.5 Bezpieczeństwo

5.5.1 Faza z podwójnym zaślepieniem

5.5.1.1 Ogólne kategorie AEs

Dane na temat ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych z badania MANDARA podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 61. Ocena bezpieczeństwa – ogólne kategorie AEs; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Zdarzenia niepożądane, n (%)	MANDARA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
Jakiegokolwiek AEs	63 (90,0%#) [§]	67 (95,7%#) [§]	0,94 (0,86; 1,03), p = 0,1921	-0,06 (-0,14; 0,03), p = 0,1866
Jakiegokolwiek SAEs	4 (6%)	9 (13%)	0,44 (0,14; 1,38), p = 0,1597	-0,07 (-0,17; 0,02), p = 0,1423

Zdarzenia niepożądane, n (%)	MANDARA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
Jakiegokolwiek AEs prowadzące do przerwania leczenia	0 (0%)	2 [^] (3%)	0,20 (0,01; 4,09), p = 0,2960	-0,03 (-0,08; 0,02), p = 0,2342

[^] w obu przypadkach rak prostaty; nie zostały uznane za związane z prowadzoną terapią;

[§] w doniesieniu konferencyjnym *Specks 2024* podano, że wskaźnik częstości na 100 pacjento-lat wyniósł odpowiednio 89,74 vs 95,31 dla jakiegokolwiek AEs, 0 vs 2,84 dla AEs prowadzących do przerwania leczenia i 5,70 vs 12,80 dla SAEs;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] w suplemencie do publikacji *Wechsler 2024* podano inne odsetki dla jakiegokolwiek AEs, jednak jest to najprawdopodobniej związane ze sposobem prezentacji danych w Tabeli S15, która przedstawia poszczególne AEs (odpowiednio 72,9% vs 87,1%), ale tylko występujące u >3% pacjentów w którejkolwiek z grup interwencji – obliczenia przeprowadzono zatem z uwzględnieniem odsetków dotyczących wszystkich chorych z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi, które zaprezentowano w tekście i Tabeli 3 i tekście publikacji głównej.

Nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami w częstości występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, jakiegokolwiek ciężkich (*serious*) AEs, jak i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W badaniu nie odnotowano żadnego AE prowadzącego do zgonu pacjenta.

5.5.1.2 Poszczególne SAEs

Kolejna tabela prezentuje szczegółowe informacje na temat ciężkich AEs odnotowanych w próbie *MANDARA*. Do najczęstszych należały COVID-19 i raka prostaty (po 2 przypadki). Dla żadnego z odnotowanych SAEs ryzyko występowania nie różniło się istotnie między BEN, a MEP.

Tabela 62. Ocena bezpieczeństwa – SAEs; BEN vs MEP; badanie *MANDARA*.

Rodzaj SAEs, n (%)	MANDARA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
COVID-19	1 (1%)	1 (1%)	1,00 (0,06; 15,67), p = 1,0000	0,00 (-0,04; 0,04), p = 1,0000
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0%)	1 (1%)	0,33 (0,01; 8,04), p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4693
Zapalenie oskrzeli	1 (1%)	0 (0%)	3,00 (0,12; 72,40), p = 0,4988	0,01 (-0,02; 0,05), p = 0,4693
Zakażenie dróg moczowych	0 (0%)	1 (1%)	0,33 (0,01; 8,04), p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4693
Zakażenie rany	0 (0%)	1 (1%)	0,33 (0,01; 8,04), p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4693
Zapalenie dróg żółciowych	0 (0%)	1 (1%)	0,33 (0,01; 8,04), p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4693
Nacień eozynofilowy w wątrobie	0 (0%)	1 (1%)	0,33 (0,01; 8,04), p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4693
Rak prostaty	0 (0%)	2 (3%)	0,20 (0,01; 4,09), p = 0,2960	-0,03 (-0,08; 0,02), p = 0,2342
Neuropatia obwodowa	1 (1%)	0 (0%)	3,00 (0,12; 72,40), p = 0,4988	0,01 (-0,02; 0,05), p = 0,4693

Rodzaj SAEs, n (%)	MANDARA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
Omdlenie	1 (1%)	0 (0%)	3,00 (0,12; 72,40), p = 0,4988	0,01 (-0,02; 0,05), p = 0,4693
Ostra niewydolność oddechowa	0 (0%)	1 (1%)	0,33 (0,01; 8,04), p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02), p = 0,4693

^ w obu przypadkach rak prostaty;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Specks 2024* podano informacje na temat częstości występowania poszczególnych SAEs, podzielonych z uwagi na klasyfikację narządową – zaprezentowano zdarzenia, które stwierdzono u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup. Nie zaobserwowano znamienych różnic między wyróżnionymi grupami.

Tabela 63. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne SAEs w podziale na klasyfikację narządową; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Kategoria zdarzeń niepożądanych, n (%)	BEN (N = 70)	MANDARA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	
		Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat	MEP (N = 70)			Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat
Zakażenia	2 (2,9%)	2,85	4 (5,7%)	5,69	0,50 (0,09; 2,64) p = 0,4145	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,4028
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1,00 (0,02; 49,70) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0 (0%)	0	1 (1,4%)	1,42	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4693
Zaburzenia układu odpornościowego	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1,00 (0,02; 49,70) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Zaburzenia żołądka i jelit	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1,00 (0,02; 49,70) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Zaburzenia endokrynologiczne	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1,00 (0,02; 49,70) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Nieprawidłowości w badaniach	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1,00 (0,02; 49,70) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Zaburzenia układu nerwowego	2 (2,9%)	2,85	0 (0%)	0	5,00 (0,24; 102,30) p = 0,2960	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2342
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0 (0%)	0	2 (2,9%)	2,84	0,20 (0,01; 4,09) p = 0,2960	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2342
Nowotwory	0 (0%)	0	2 (2,9%)	2,84	0,20 (0,01; 4,09) p = 0,2960	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2342

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.1.3 Poszczególne AEs

W przypadku żadnego z poszczególnych AEs (>3% pacjentów, w którejkolwiek z grup) nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku ich występowania między analizowanymi interwencjami. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: COVID-19 (odpowiednio BEN vs MEP: 21,4% vs 27,1%), ból głowy (17,1% vs 15,7%) i bóle stawów (17,1% vs 11,4%).

Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Zdarzenia niepożądane, n (%)	MANDARA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
COVID-19	15 (21,4%)	19 (27,1%)	0,79 (0,44; 1,42), p = 0,4326	-0,06 (-0,20; 0,08), p = 0,4295
Ból głowy	12 (17,1%)	11 (15,7%)	1,09 (0,52; 2,30), p = 0,8197	0,01 (-0,11; 0,14), p = 0,8195
Bóle stawów	12 (17,1%)	8 (11,4%)	1,50 (0,65; 3,44), p = 0,3389	0,06 (-0,06; 0,17), p = 0,3324
Zapalenie śluzówki jamy nosa i gardła	6 (8,6%)	10 (14,3%)	0,60 (0,23; 1,56), p = 0,2952	-0,06 (-0,16; 0,05), p = 0,2860
Zapalenie zatok	5 (7,1%)	8 (11,4%)	0,63 (0,22; 1,82), p = 0,3880	-0,04 (-0,14; 0,05), p = 0,3810
Zmęczenie	5 (7,1%)	6 (8,6%)	1,00 (0,30; 3,30), p = 1,0000	0,00 (-0,09; 0,09), p = 1,0000
Zapalenie oskrzeli	5 (7,1%)	5 (7,1%)	0,83 (0,27; 2,60), p = 0,7539	-0,01 (-0,10; 0,07), p = 0,7534
Bakteryjne zapalenie zatok	5 (7,1%)	3 (4,3%)	1,67 (0,41; 6,71), p = 0,4721	0,03 (-0,05; 0,11), p = 0,4656
Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (5,7%)	4 (5,7%)	1,00 (0,26; 3,84), p = 1,0000	0,00 (-0,08; 0,08), p = 1,0000
Choroba grypopodobna	4 (5,7%)	3 (4,3%)	1,33 (0,31; 5,74), p = 0,6993	0,01 (-0,06; 0,09), p = 0,6980
Nudności	1 (1,4%)	6 (8,6%)	0,17 (0,02; 1,35), p = 0,0930	-0,07 (-0,14; 0,00), p = 0,0494
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	1 (1,4%)	6 (8,6%)	0,17 (0,02; 1,35), p = 0,0930	-0,07 (-0,14; 0,00), p = 0,0494
Astenia	6 (8,6%)	0 (0%)	13,00 (0,75; 226,45), p = 0,0785	0,09 (0,02; 0,16), p = 0,0162
Nadciśnienie	1 (1,4%)	5 (7,1%)	0,20 (0,02; 1,67), p = 0,1370	-0,06 (-0,12; 0,01), p = 0,0918
Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	2 (2,9%)	4 (5,7%)	0,50 (0,09; 2,64), p = 0,4145	-0,03 (-0,10; 0,04), p = 0,4028
Ból w miejscu wstrzyknięcia	3 (4,3%)	3 (4,3%)	1,00 (0,21; 4,79), p = 1,0000	0,00 (-0,07; 0,07), p = 1,0000

Zdarzenia niepożądane, n (%)	MANDARA		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	MEP (N = 70)		
Kandydoza jamy ustnej	2 (2,9%)	4 (5,7%)	0,50 (0,09; 2,64), p = 0,4145	-0,03 (-0,10; 0,04), p = 0,4028
Wysypka	4 (5,7%)	2 (2,9%)	2,00 (0,38; 10,57), p = 0,4145	0,03 (-0,04; 0,10), p = 0,4028
Zakażenie dróg moczowych	5 (7,1%)	1 (1,4%)	5,00 (0,60; 41,71), p = 0,1370	0,06 (-0,01; 0,12), p = 0,0918
Ból pleców	2 (2,9%)	3 (4,3%)	0,67 (0,11; 3,87), p = 0,6513	-0,01 (-0,08; 0,05), p = 0,6486
Biegunka	2 (2,9%)	3 (4,3%)	0,67 (0,11; 3,87), p = 0,6513	-0,01 (-0,08; 0,05), p = 0,6486
Bóle mięśni	4 (5,7%)	1 (1,4%)	4,00 (0,46; 34,90), p = 0,2097	0,04 (-0,02; 0,10), p = 0,1690
Rana skóry	1 (1,4%)	4 (5,7%)	0,25 (0,03; 2,18), p = 0,2097	-0,04 (-0,10; 0,02), p = 0,1690
Zakażenie zębów	3 (4,3%)	2 (2,9%)	1,50 (0,26; 8,70), p = 0,6513	0,01 (-0,05; 0,08), p = 0,6486
Ból brzucha	0 (0%)	4 (5,7%)	0,11 (0,01; 2,03), p = 0,1380	-0,06 (-0,12; 0,00), p = 0,0616
Niewydolność nadnerczy	1 (1,4%)	3 (4,3%)	0,33 (0,04; 3,13), p = 0,3362	-0,03 (-0,08; 0,03), p = 0,3085
Astma	1 (1,4%)	3 (4,3%)	0,33 (0,04; 3,13), p = 0,3362	-0,03 (-0,08; 0,03), p = 0,3085
Urazy	1 (1,4%)	3 (4,3%)	0,33 (0,04; 3,13), p = 0,3362	-0,03 (-0,08; 0,03), p = 0,3085
Skurcze mięśni	3 (4,3%)	1 (1,4%)	3,00 (0,32; 28,15), p = 0,3362	0,03 (-0,03; 0,08), p = 0,3085
Ból kończyny	0 (0%)	4 (5,7%)	0,11 (0,01; 2,03), p = 0,1380	-0,06 (-0,12; 0,00), p = 0,0616
Nieżyt nosa	1 (1,4%)	3 (4,3%)	0,33 (0,04; 3,13), p = 0,3362	-0,03 (-0,08; 0,03), p = 0,3085
Wymioty	1 (1,4%)	3 (4,3%)	0,33 (0,04; 3,13), p = 0,3362	-0,03 (-0,08; 0,03), p = 0,3085
Zaparcia	3 (4,3%)	0 (0%)	7,00 (0,37; 133,06), p = 0,1953	0,04 (-0,01; 0,10), p = 0,1197
Pólpasiec	0 (0%)	3 (4,3%)	0,14 (0,01; 2,72), p = 0,1953	-0,04 (-0,10; 0,01), p = 0,1197
Osteopenia	0 (0%)	3 (4,3%)	0,14 (0,01; 2,72), p = 0,1953	-0,04 (-0,10; 0,01), p = 0,1197

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Specks 2024* podano informacje na temat częstości występowania poszczególnych AEs, podzielonych z uwagi na klasyfikację narządową – zaprezentowano

zdarzenia, które stwierdzono u $\geq 15\%$ chorych w którejkolwiek z grup. W żadnym przypadku nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami.

Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs w podziale na klasyfikację narządową; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Kategoria zdarzeń niepożądanych, n (%)	MANDARA				RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat	MEP (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat		
Zakażenia	49 (70,0%)	69,80	54 (77,1%)	76,81	0,91 (0,74; 1,11) p = 0,3397	-0,07 (-0,22; 0,07) p = 0,3363
Mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	20 (28,6%)	28,49	20 (28,6%)	28,45	1,00 (0,59; 1,69) p = 1,0000	0,00 (-0,15; 0,15) p = 1,0000
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	11 (15,7%)	15,67	18 (25,7%)	25,60	0,61 (0,31; 1,20) p = 0,1515	-0,10 (-0,23; 0,03) p = 0,1413
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	13 (18,6%)	18,52	13 (18,6%)	18,49	1,00 (0,50; 2,00) p = 1,0000	0,00 (-0,13; 0,13) p = 1,0000
Zaburzenia żołądka i jelit	12 (17,1%)	17,09	19 (27,1%)	27,03	0,63 (0,33; 1,20) p = 0,1608	-0,10 (-0,24; 0,04) p = 0,1512
Zaburzenia układu nerwowego	20 (28,6%)	28,49	19 (27,1%)	27,03	1,05 (0,62; 1,79) p = 0,8505	0,01 (-0,13; 0,16) p = 0,8504
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	26 (37,1%)	37,04	21 (30,0%)	29,87	1,24 (0,77; 1,98) p = 0,3731	0,07 (-0,08; 0,23) p = 0,3695
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	16 (22,9%)	22,79	18 (25,7%)	25,60	0,89 (0,49; 1,60) p = 0,6938	-0,03 (-0,17; 0,11) p = 0,6933

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.1.4 AEs specjalnego zainteresowania

W doniesieniu konferencyjnym *Specks 2024* zaprezentowano też dane o częstości AEs specjalnego zainteresowania, które zebrano w kolejnej tabeli. Różnice między BEN, a MEP dla żadnego z odnotowanych zdarzeń nie były istotne.

Tabela 66. AEs specjalnego zainteresowania; BEN vs MEP; badanie MANDARA.

Kategoria zdarzeń niepożądanych, n (%)	MANDARA				RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat	MEP (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat		
Nowotwory						

Kategoria zdarzeń niepożądanych, n (%)	MANDARA				RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	BEN (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat	MEP (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat		
Rak prostaty	0 (0%)	0	2 (2,9%)	2,84	0,20 (0,01; 4,09) p = 0,2960	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2342
Czerniak złośliwy <i>in situ</i>	0 (0%)	0	0 (0%)	0	-	-
Rak odbytnicy	0 (0%)	0	0 (0%)	0	-	-
Zespół Rosai-Dorfmana	0 (0%)	0	0 (0%)	0	-	-
Brodawczak skóry	0 (0%)	0	0 (0%)	0	-	-
Znamię dysplastyczne	0 (0%)	0	1 (1,4%)	1,42	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4693
Chłoniak strefy brzeżnej	1 (1,4%)	1,42	0 (0%)	0	3,00 (0,12; 72,40) p = 0,4988	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4693
Znamię melanocytowe	1 (1,4%)	1,42	0 (0%)	0	3,00 (0,12; 72,40) p = 0,4988	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4693
Oponiak	0 (0%)	0	1 (1,4%)	1,42	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4988	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4693
Zespół mielodysplastyczny	1 (1,4%)	1,42	0 (0%)	0	3,00 (0,12; 72,40) p = 0,4988	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4693
Zakażenia						
Zakażenie robakami pasożytniczymi	0 (0%)	0	0 (0%)	0	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.2 Otwarta faza wydłużona (OLE)

W doniesieniu konferencyjnym *Specks 2024* odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania BEN w fazie wydłużonej próby MANDARA. Ekspozycja na leczenie wyniosła wśród pacjentów, którzy kontynuowali terapię BEN w fazie OLE 76,1 pacjento-lat, natomiast wśród chorych, którzy przeszli na terapię benralizumabem z leczenia mepolizumabem 78,6 pacjento-lat. W poniższej tabeli zebrano informacje na temat częstości ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, poszczególnych AEs podzielonych z uwagi na klasyfikację narządową, ciężkich AEs w takim samym podziale, jak i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

Wskazano, że do najczęstszych AEs wśród pacjentów kontynuujących terapię BEN z okresu z podwójnym zaślepieniem, jak i chorych, którzy przeszli na terapię BEN z wcześniejszego leczenia MEP, należały: COVID-19 (odpowiednio 33,3% [wskaźnik częstości/100 pacjento-lat: 28,9] vs 43,5% [34,4]), zapalenie śluzówki jamy nosa i gardła (9,1% [7,9] vs 17,7% [14,0]), zapalenie zatok (21,2% [18,4] vs 6,5% [5,1]),

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

choroby grypopodobne (10,6% [9,2] vs 6,5% [5,1]) i zapalenie oskrzeli (10,6% [9,2] vs 3,2% [2,5]). Z kolei najczęściej pojawiającymi się SAEs były zakażenia (4,5% [3,9] vs 8,1% [6,4]).

Badacze podkreślili, że profil bezpieczeństwa z fazy z podwójnym zaślepieniem oraz z fazy OLE był zbliżony i nie odnotowano znamiennych różnic między pacjentami stosującymi przez cały ten czas BEN, a chorymi, którzy w fazie OLE przeszli na terapię benralizumabem z mepolizumabu otrzymywanego w fazie z podwójnym zaślepieniem.

Tabela 67. Ocena bezpieczeństwa – faza wydłużona badania MANDARA; BEN vs MEP→BEN; badanie MANDARA.

Kategoria zdarzeń niepożądanych, n (%)	MANDARA			
	BEN (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat	MEP (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat
Ogólne kategorie AEs				
Jakiegokolwiek AEs	54 (81,8%)	70,96	57 (91,9%)	72,52
Jakiegokolwiek AEs prowadzące do przerwania leczenia	2 (3,0%)	2,63	1 (1,6%)	1,27
Jakiegokolwiek SAEs	10 (15,2%)	13,14	13 (21,0%)	16,54
Jakiegokolwiek AEs prowadzące do zgonu	0 (0%)	0	1 (1,6%)	1,27
Poszczególne AEs w podziale na klasyfikację narządową				
Zakażenia	46 (69,7%)	60,45	45 (72,6%)	57,25
Mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	15 (22,7%)	19,71	18 (29,0%)	22,90
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	9 (13,6%)	11,83	17 (27,4%)	21,63
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	19 (28,8%)	24,97	14 (22,6%)	17,81
Zaburzenia żołądka i jelit	13 (19,7%)	17,08	12 (19,4%)	15,27
Zaburzenia układu nerwowego	8 (12,1%)	10,51	11 (17,7%)	13,99
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	15 (22,7%)	19,71	10 (16,1%)	12,72
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 (9,1%)	7,88	8 (12,9%)	10,18
Poszczególne SAEs w podziale na klasyfikację narządową				
Zakażenia	3 (4,5%)	3,94	5 (8,1%)	6,36
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 (3,0%)	2,63	3 (4,8%)	3,82
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 (3,0%)	2,63	2 (3,2%)	2,54
Zaburzenia układu odpornościowego	1 (1,5%)	1,31	2 (3,2%)	2,54

Kategoria zdarzeń niepożądanych, n (%)	MANDARA			
	BEN (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat	MEP (N = 70)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat
Zaburzenia żołądka i jelit	1 (1,5%)	1,31	2 (3,2%)	2,54
Zaburzenia endokrynologiczne	0 (0%)	0	2 (3,2%)	2,54
Nieprawidłowości w badaniach	0 (0%)	0	2 (3,2%)	2,54
Zaburzenia układu nerwowego	1 (1,5%)	1,31	1 (1,6%)	1,27
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0 (0%)	0	1 (1,6%)	1,27
Nowotwory	1 (1,5%)	1,31	0 (0%)	0
AEs specjalnego zainteresowania				
Nowotwory				
Rak prostaty	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Czerniak złośliwy <i>in situ</i>	1 (1,5%)	1,31	0 (0%)	0
Rak odbytnicy	1 (1,5%)	1,31	0 (0%)	0
Zespół Rosai-Dorfmana	1 (1,5%)	1,31	0 (0%)	0
Brodawczak skóry	1 (1,5%)	1,31	0 (0%)	0
Znamię dysplastyczne	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Chłoniak strefy brzeżnej	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Znamię melanocytowe	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Oponiak	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Zespół mielodysplastyczny	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Zakażenia				
Zakażenie robakami pasożytniczymi	0 (0%)	0	0 (0%)	0

6 Benralizumab – badania obserwacyjne

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano także badań bez randomizacji (opis badania RCT przedstawiono w oddzielnym rozdziale) oceniających terapię benralizumabem u chorych na aktywną postać eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA), bez względu na obecność grupy kontrolnej. Włączano badania ukierunkowane na pacjentów z EGPA (wykluczano badania, gdzie kryterium włączenia stanowiło np. rozpoznanie astmy, a wyniki dla pacjentów z towarzyszącym rozpoznaniem EGPA przedstawiano jedynie w ramach analizy podgrup). Podobnie, wykluczano badania, gdzie rozpoznanie EGPA postawiono w przyszłości, a obecnie jedynymi objawami były objawy ciężkiej astmy (bez objawów z innych narządów) – tacy pacjenci są obecnie objęci refundacją w ramach programu leczenia astmy ciężkiej, niekontrolowanej. Ze względu na status choroby sieroczej, włączano również małe badania obserwacyjne, dla których jednak wyniki prezentowano w sposób całościowy (wykluczano opisy pojedynczych przypadków lub serii przypadków bez agregacji danych).

Stosując powyższe kryteria do analizy włączono 7 badań obserwacyjnych:

1. *Nanzer 2020* – prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu pretest/postest;
2. *BITE (Guntur 2021, NCT03010436)* – prospektywne badanie pilotażowe, bez grupy kontrolnej, typu pretest/postest;
3. *Bettiol 2023* – retrospektywne badanie kohortowe w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej, typu pretest/postest;
4. *Cottu 2023* – retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu pretest/postest;
5. *Nolasco 2023* – retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej, na podstawie danych z rejestru;
6. *Nanzer 2024* – retrospektywne badanie kohortowe w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej, typu pretest/postest;
7. *Mümmler 2024* – retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej, na podstawie danych z rejestru.

6.1 Opis metodyki włączonych badań

Analizowane badania można podzielić niejako na dwie grupy – badania *Nanzer 2020* i *BITE* miały charakter prospektywny i prowadzone były w pojedynczych ośrodkach – odpowiednio w Wielkiej Brytanii

i USA. Natomiast w pozostałych badaniach dane zbierano w sposób retrospektywny; próby *Bettiol 2023*, *Cottu 2023* i *Nolasco 2023* były wielośrodkowymi badaniami (prowadzonymi w Europie), a *Nanzer 2024* i *Mümmeler 2024* – jednośrodkowymi (prowadzonymi odpowiednio w UK i Niemczech). Badania te różniły się również pod względem wielkości próby i czasu obserwacji. Pierwsze dwa wymienione badania oceniały niewielkie grupy chorych – 10 i 11, a okres obserwacji wynosił poniżej roku, 9,3 i około 11,2 miesiąca (40-48 tygodni). Niewielka liczba analizowanej populacji wynika z faktu prowadzenia prospektywnych badań w pojedynczych ośrodkach oraz statusu choroby rzadkiej, którą posiada EGPA. Z kolei retrospektywne badania były większe (odpowiednio 49 do 121 pacjentów) z uwagi na większą liczbę ośrodków, z których rekrutowano uczestników (z wyjątkiem 17 uczestników w jednośrodkowym badaniu *Mümmeler 2024*). W badaniach tych dane zbierano po 12 miesiącach leczenia benralizumabem lub po 2 latach (24 miesiące). Jedynie w *Cottu 2023* podano, że mediana okresu obserwacji wynosiła 23 miesiące (IQR: 9-34).

Badania *Nanzer 2020* i *BITE* prowadzone były w placówkach medycznych dedykowanych EGPA, a do badania *BITE* pacjenci byli rekrutowani poprzez skierowanie do praktyki klinicznej badaczy oraz poprzez ogłoszenia o badaniach zatwierdzone przez komisję rewizyjną IRB (*Institutional Review Board*). Pacjentów obserwowano w warunkach wielodyscyplinarnych, pod okiem lekarzy pulmonologii, otorynolaryngologii i reumatologii. Z kolei w pozostałych badaniach uwzględniono dane od pacjentów w sposób retrospektywny, na podstawie rekordów medycznych. We wszystkich badaniach o charakterze retrospektywnym, z wyjątkiem *Cottu 2023*, podano że prowadzone były w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE, ang. *Real-World Evidence*). W próbie *Nolasco 2023* oceniano dane od pacjentów dedykowanych ambulatoriów zewnętrznych, będących częścią „Sieci Południowych Włoch na rzecz Terapii Ciężkiej Astmy”, w *Nanzer 2024* chorych rozpoczynających leczenie benralizumabem w trzeciorzędowym ośrodku klinicznym leczenia ciężkiej astmy i eozynofilowych chorób płuc w Londynie, a w *Mümmeler 2024* uczestniczyli pacjenci ośrodka leczenia ciężkiej astmy w Monachium z diagnozą ciężkiej astmy i EGPA, leczeni benralizumabem.

Wszystkie badania zaprojektowano w metodyce badań pretest/postest; klasyfikacja IVA wg AOTMIT – porównujących wyniki uzyskiwane w trakcie leczenia benralizumabem do wyników uzyskiwanych przez pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. W pięciu badaniach wyróżniono wyniki w podgrupach – w badaniu *Cottu 2023* w zależności od wcześniejszego leczenia mepolizumabem (tak vs nie), natomiast w *Nolasco 2023* w zależności od aktualnie stosowanego leczenia – benralizumabem lub mepolizumabem (jednak leki te nie stanowiły pełnoprawnych grup kontrolnych, lecz wyróżniono je w ramach analizy podgrup, a główne wyniki prezentowano dla całej populacji leczonej lekami biologicznymi anty-IL-5/Ra).

W badaniu *Bettiol 2023* zaprezentowano wyniki w podgrupach chorych z dodatnim i ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał ANCA. W badaniu *Nanzer 2024* oprócz oceny wystąpienia najlepszej odpowiedzi (*super-responder*), analizowano czynniki związane z jej uzyskaniem – wyniki w podgrupach „*super-responder*” i „*non-super-responder*”. Z kolei w *Mümmler 2024* prezentowano wyniki w dwóch podgrupach, wyróżnionych na podstawie momentu włączenia benralizumabu do leczenia chorych na EGPA – u chorych leczonych benralizumabem jako terapią podtrzymującą (*“maintenance therapy phase”*) oraz w ramach leczenia indukcyjnego (*“induction therapy phase”* – podgrupa nie włączona do opisu w niniejszym raporcie).

Badania uzyskały 5 do 7 punktów w skali NICE (na 8 możliwych). Tylko w dwóch badaniach (*Bettiol 2023* i *Nanzer 2024*) podano informacje o konsekwentnym włączaniu pacjentów, w związku czym tylko te dwa badania uzyskały punkty za sposób rekrutacji. Badania *Nanzer 2020*, *BITE*, *Nanzer 2024* i *Mümmler 2024* miały odjęty punkt za prowadzenie w jednym ośrodku, a pierwsze dwa dodatkowo za brak analizy w warstwach. Z kolei badaniom *Bettiol 2023*, *Cottu 2023*, *Nolasco 2023*, *Nanzer 2024* i *Mümmler 2024* odjęto punkt za retrospektywny charakter badań.

Jedynie badanie *BITE* było finansowane przez firmę farmaceutyczną. Pozostałe badania nie były finansowane ze źródeł zewnętrznych, a *Nolasco 2023* nie podano informacji na ten temat. We wszystkich badaniach autorzy podali szczegółowe informacje o braku lub obecnym wsparciu finansowym od firm farmaceutycznych oraz na temat potencjalnego konfliktu interesów (lub jego braku). W badaniach *Nanzer 2020*, *BITE*, *Cottu 2023* i *Nolasco 2023* podano informacje, że uzyskano zgody miejscowych komisji etycznych na ich prowadzenie (szczegółowe informacje zamieszczono w tabelach z charakterystykami poszczególnych badań znajdujących się w załączniku).

W tabeli poniżej zaprezentowano charakterystykę badań bez randomizacji włączonych do raportu.

Tabela 68. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych, ocena benralizumabu w populacji EGPA.

Badanie	Klasyfikacja AOTMI	Punktacja NICE	Okres obserwacji	Rodzaj badania	Liczba chorych	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Nanzer 2020</i>	IVA	5/8 [1. –; 2. +; 3. +; 4. +; 5. +; 6. –; 7. +; 8. –]	48 tyg. (11,2 mies.)	Prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu pretest/posttest	11	1 (Wielka Brytania)	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
<i>BITE</i> [NCT03010436], (<i>Guntur 2021 dane z clinicaltrials.gov</i>)	IVA	5/8 [1. –; 2. +; 3. +; 4. +; 5. +; 6. –; 7. +; 8. –]	40 tyg. (9,3 mies.)	Prospektywne badanie pilotażowe, bez grupy kontrolnej, typu pretest/posttest	10	1 (USA)	Astra Zeneca

Badanie	Klasyfikacja AOTMI ^T	Punktacja NICE	Okres obserwacji	Rodzaj badania	Liczba chorych	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Bettiol 2023</i>	IVA	7/8 [1. +; 2. +; 3. +; 4. +; 5. -; 6. +; 7. +; 8. +]	12 mies.; Ramy czasowe badania – 01.01.2019 do 30.09.2022 [^]	Retrospektywne badanie kohortowe w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej, typu pretest/posttest	121	28 w 6 krajach (Włochy, Francja, UK, Rosja, Hiszpania, Szwajcaria)	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
<i>Cottu 2023</i>	IVA	6/8 [1. +; 2. +; 3. +; 4. +; 5. -; 6. -; 7. +; 8. +]	Mediana 23 mies. (IQR: 9-34); Ramy czasowe badania – 02.2019 do 02.2023 [^]	Retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu pretest/posttest	68	Wieloośrodkowe (Francja)	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych
<i>Nolasco 2023</i>	IVA	6/8 [1. +; 2. +; 3. +; 4. +; 5. -; 6. -; 7. +; 8. +]	24 mies.; Ramy czasowe badania – 09.2017 do 06.2022	Retrospektywne, obserwacyjne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej, na podstawie danych z rejestru	49, podgrupy: BEN 30 mg N=26 (53,1%), MEP 100 mg N=20 (40,8%), MEP 300 mg N=3 (6,1%)	Wieloośrodkowe (9 ośrodków we Włoszech)	Nie podano informacji o finansowaniu badania
<i>Nanzer 2024</i>	IVA	6/8 [1. -; 2. +; 3. +; 4. +; 5. -; 6. +; 7. +; 8. +]	2 lata; Ramy czasowe badania – 05.2018 do 05.2022	Retrospektywne badanie kohortowe w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej, typu pretest/posttest	70	1 (UK)	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych
<i>Mümmeler 2024</i>	IVA	5/8 [1. -; 2. +; 3. +; 4. +; 5. -; 6. -; 7. +; 8. +]	12 miesięcy. Mediana FU 51 mies.	Retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej, na podstawie danych z rejestru	17 [†]	1 (Niemcy)	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych

[^] retrospektywnie włączano pacjentów leczonych w tym okresie benralizumabem;

[†] ogółem do badania włączono 26 pacjentów rozpoczynających leczenie benralizumabem ≥ 12 miesięcy przed analizą, spośród których 17 rozpoczynało benralizumab jako terapię podtrzymującą (*maintenance*), a 9 jako leczenie indukcyjne (*induction*) – podgrupa nieuwzględniona w raporcie (nieodpowiednia populacja – chorzy z diagnozą EGPA w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia benralizumabu i kontynuujący wysokie dawki OCS z powodu ostrych i/lub zagrażających życiu manifestacji choroby).

Wszystkie badania miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu stosowanego u pacjentów z EGPA, z towarzyszącą astmą, spełniających kryteria rozpoznania choroby wg ACR. Celem badań *Nanzer 2020* i *BITE* była ocena wpływu leczenia benralizumabem na zmniejszenie zużycia

stosowanych sterydów u pacjentów z EGPA, nawrotowym lub opornym na leczenie (w *BITE*). W *Bettiol 2023* oceniano wystąpienie odpowiedzi na leczenie benralizumabem oraz jego wpływ na objawy towarzyszące EGPA. W badaniu *Cottu 2023* oceniano terapię benralizumabem chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie EGPA, z wyróżnieniem wyników w podgrupach chorych leczonych wcześniej mepolizumabem (niepowodzenie takiej terapii) lub nie przyjmujących wcześniej tego leku. Nieco odmienne było badanie *Nolasco 2023*, w którym włączono grupę chorych na EGPA ze wskazaniem do stosowania leków biologicznych anty-IL-5/Ra: mepolizumabu (anty-IL-5) i benralizumabu (anty-IL-5Ra) stosowanych jako leczenie uzupełniające (*add-on*) w okresie 24 miesięcy. Chorych włączono i oceniano jako jedną populację leczoną lekami biologicznymi, ale przedstawiono również wyniki w podgrupach – wyróżnionych na podstawie stosowanego leku: benralizumabu lub mepolizumabu. Główną zaletą badania jest to, że opiera się ono na rzeczywistych danych i umożliwiło włączenie pacjentów bez restrykcyjnych kryteriów kwalifikacyjnych do badań klinicznych, co umożliwiło lepsze zrozumienie skuteczności terapii biologicznej w bardziej złożonej i heterogenicznej populacji EGPA, co jest bardziej reprezentatywne dla praktyki klinicznej. Rzeczywiście, dane zostały zebrane przez różne ośrodki referencyjne dla ciężkiej astmy, będących częścią rejestru, którego celem jest zapewnienie spójnej opieki pacjentom przy zastosowaniu systematycznego i wspólnego podejścia klinicznego, umożliwiającego utworzenie jednorodnej kohorty pacjentów i zbierania danych. Ponadto wyniki oceniano długoterminowo, dla korzystnych i niekorzystnych efektów leczenia zarówno mepolizumabu, jak i benralizumabu (szczególnie w przypadku całkowitej redukcji liczby eozynofili). W *Nanzer 2024* oceniano efektywność benralizumabu i częstość remisji klinicznej u pacjentów z nawrotową lub oporną EGPA. Natomiast w *Mümmeler 2024* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo benralizumabu w ramach terapii podtrzymującej u pacjentów z ciężką astmą i EGPA.

Tabela 69. Podsumowanie celu badań obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.

Badanie	Cel
<i>Nanzer 2020</i>	Ocena wpływu benralizumabu na zmniejszenie zużycia stosowanych sterydów u pacjentów z EGPA.
<i>BITE</i>	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności benralizumabu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie EGPA mierzona za pomocą zmniejszenia zużycia doustnych kortykosteroidów i zmniejszenia częstości zaostrzeń choroby.
<i>Bettiol 2023</i>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie EGPA, w ramach dużego wieloośrodkowego badania obserwacyjnego RWE.
<i>Cottu 2023</i>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie EGPA, niezależnie od tego, czy byli wcześniej leczeni mepolizumabem, czy nie.
<i>Nolasco 2023</i>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu (anty-IL-5) i benralizumabu (anty-IL-5Ra) stosowanych jako leczenie uzupełniające (<i>add-on</i>) u chorych na EGPA w okresie 24 miesięcy.

Badanie	Cel
Nanzer 2024	Ocena efektywności benralizumabu i częstości remisji klinicznej u pacjentów z nawrotową lub oporną EGPA, w ramach dużego badania obserwacyjnego RWE.
Mümmeler 2024	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w ramach terapii podtrzymującej u pacjentów z ciężką astmą i EGPA, w ramach badania obserwacyjnego RWE.

Wszystkie badania prowadzono na zasadzie metodyki typu pretest/posttest – czyli dane uzyskane w trakcie leczenia benralizumabem porównywano z danymi uzyskanymi przed rozpoczęciem tego leczenia. Badanie *BITE* również prowadzono w ten sposób, jednak schemat badania był znacznie bardziej rozbudowany (schematycznie przedstawiono do na wykresie poniżej). Badanie składało się z 4 faz/etapów:

1. Skryning – 4 tygodnie poprzedzające rozpoczęcie badania, do Wizyty 0.

Wyrażenie świadomej zgody, wywiad lekarski, badanie przedmiotowe i test ciążowy z moczu. Po potwierdzeniu rozpoznania EGPA i ustaleniu stałej dawki doustnych kortykosteroidów dokonywano oceny wyjściowych pomiarów pod kątem spirometrii, astmy i kwestionariuszy objawów EGPA (ACQ, AQLQ, *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), wynik aktywności klinicznej EGPA), oceny biomarkerów we krwi/surowicy (pełna morfologia krwi [CBC] z rozmazem, szybkość sedymentacji erytrocytów (ESR), białko c-reaktywne (CRP), przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), IgE), analiza moczu i wydychana frakcja tlenu azotu (FeNO).

➤ Rozpoczęcie badania – pierwsze podanie benralizumabu podczas Wizyty 0.

2. Faza wstępna (*wash-in phase*) – pierwsze 4 tygodnie (28 dni) po pierwszym podaniu benralizumabu, w której dawka prednizonu pozostawała stabilna, a badany lek mógł osiągnąć stan stacjonarny.

3. Faza leczenia – obejmowała kolejne 24 tygodnie aż do Wizyty 5, która zakończyła się około 4 tygodnie po ostatnim podaniu leku.

Pacjenci otrzymali kolejne 2 wstrzyknięcia podskórne 30 mg benralizumabu co miesiąc po około 4 i 8 tygodniach od wizyty 0 (pierwsze wstrzyknięcie benralizumabu) [Q4W], a następnie wstrzyknięcia co 2 miesiące po około 16 i 24 tygodniach od wizyty 0 [Q8W].

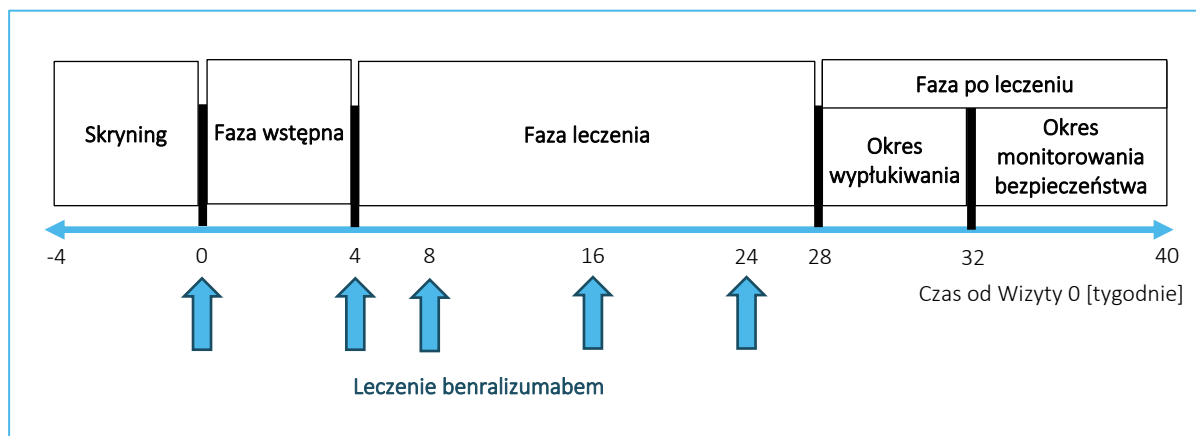
Podczas każdej wizyty z podawaniem BEN wykonywano spirometrię, analizowano parametry krwi, zbierano kwestionariusze dotyczące astmy/EGPA, FeNO.

Jeżeli stan kliniczny był stabilny, rozpoczynano zmniejszanie dawki kortykosteroidów w 4. tygodniu i kontynuowano je zgodnie z wcześniej ustalonym harmonogramem zmniejszania dawki.

4. Etap wypłukiwania (*washout*) [4 tyg. po podaniu ostatniej dawki leku] i monitorowania bezpieczeństwa [kolejne 8 tyg.], łącznie 12 tygodni – pacjenci nie otrzymywali benralizumabu.

Zbierano informacje o dawkach doustnych kortykosteroidów, monitorowano pacjentów pod kątem bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych, wykonywano spirometrię, oceniano markery chorobowe we krwi, FeNO i wypełniano kwestionariusze dotyczące astmy/EGPA.

Wykres 4. Diagram przedstawiający schemat badania pilotażowego *BITE*.



Ogółem w badaniach ocenie poddano wszystkich włączonych pacjentów. W badaniach prezentujących dane z kilku różnych okresów obserwacji, przedstawiono liczebności populacji z dostępnymi wynikami w tych punktach. Dostępne informacje zebrano w poniżej tabeli.

Tabela 70. Przepływ pacjentów w badaniach obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.

Badanie	Przepływ pacjentów
<i>Nanzer 2020</i>	Do obserwacji włączono 11 pacjentów. W momencie analizy 11 miało ukończone 24 tygodnie leczenia, a 9 ukończone 48 tygodni leczenia.
<i>BITE</i>	Wszystkich 10 włączonych pacjentów spełniło kryteria EGPA, ukończyło badanie kliniczne i wzięło udział we wszystkich wizytach. W analizie uwzględniono wszystkich 10 pacjentów.
<i>Bettiol 2023</i>	135 pacjentów z 28 ośrodków europejskich oceniano pod kątem włączenia <ul style="list-style-type: none"> – 8 pacjentów wykluczono z powodu okresu obserwacji <3 miesięcy po rozpoczęciu benralizumabu, – 6 pacjentów wykluczono z powodu nieprawidłowości w danych w trakcie okresu obserwacji; 121 pacjentów włączono do analizy <ul style="list-style-type: none"> – N=121 – ocena odpowiedzi w 3 miesiącu i ocena bezpieczeństwa – N=87 – ocena odpowiedzi w 6 miesiącu – N=69 – ocena odpowiedzi w 12 miesiącu
<i>Cottu 2023</i>	Do obserwacji włączono 68 pacjentów. W analizie uwzględniono wszystkich 68 pacjentów.
<i>Nolasco 2023</i>	Spośród 664 pacjentów zarejestrowanych w bazie danych, kohorta 49 pacjentów otrzymywała leki biologiczne anti-IL-5/Ra [26 (53,1%) benralizumab 30 mg, 20 (40,8%) mepolizumab 100 mg, 3 (6,1%) mepolizumab 300 mg] w leczeniu EGPA i zostały uwzględnione w analizie. Poniżej przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci zarejestrowani we włoskim rejestrze – N=664

Badanie	Przebieg pacjentów
	<ul style="list-style-type: none"> → Wykluczenie: <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci nie-EGPA leczeni mABs – N=601 ▪ Ocena pod kątem włączenia – N=63 <ul style="list-style-type: none"> → Spełniający kryteria kwalifikacji, ale nie zrekrutowani: <ul style="list-style-type: none"> – Niepełna ocena początkowa – N=4 – Leczeni <24 mies. – N=8 – Zakończenie okresu obserwacji z przyczyn personalnych – N=1 – Zakończenie z powodu ciąży – N=1 ▪ Pacjenci z EGPA leczeni lekami biologicznymi anty-IL-5/Ra przez 24 mies. – N=49
Nanzer 2024	Do obserwacji włączono 70 pacjentów z przynajmniej 1 rokiem leczenia benralizumabem. Spośród nich 53 chorych ukończyło 2 lata leczenia.
Mümmeler 2024	<p>403 dorosłych pacjentów z rejestru ciężkiej astmy, z ośrodka LMU [wykluczono n=357 chorych bez diagnozy EGPA], w tym n=46 z diagnozą EGPA [wykluczono n=11 nie leczonych benralizumabem], w tym n=35 otrzymujących benralizumab w jakimkolwiek punkcie czasowych [wykluczono n=7 pacjentów bez towarzyszącej terapii OCS w momencie rozpoczęcia benralizumabu lub brakujących danych wyjściowych; i n=2 pacjentów nie uzyskujących 12 miesięcy obserwacji po rozpoczęciu leczenia benralizumabem]; N=26 pacjentów rozpoczęło leczenie benralizumabem ≥12 miesięcy przed analizą.</p> <p>Do obserwacji włączono pacjentów z grupy: N=17; 15 (88%) pacjentów kontynuowało leczenie benralizumabem >12 miesięcy; 1 pacjent leczony mepolizumabem w wywiadzie przeszedł na dupilumab po 11 miesiącach leczenia benralizumabem z powodu niekontrolowanego CRSwNP (przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa), ale doprowadziło to do ciężkiej hipereozynofilii, w związku z czym od tego czasu z powodzeniem stosuje się leczenie podwójne dupilumabem i benralizumabem.</p> <p>W analizie uwzględniono tylko pacjentów, którzy byli leczeni benralizumabem przez 12 miesięcy i mieli dostępne wyniki dla obu punktów czasowych (początek leczenia i po 12 mies.).</p> <p>W momencie przygotowywania manuskryptu większość pacjentów leczonych benralizumabem w okresie 12 miesięcy, kontynuowała stosowanie tego leku (14/15) – mediana okresu obserwacji wyniosła 51 miesięcy.</p>

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

Populację docelową raportu stanowią dorośli chorzy na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA), z postacią aktywną (nawrotową lub oporną). W ramach przeprowadzonego wyszukiwania włączono badania bez randomizacji prowadzonej w takiej populacji pacjentów.

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Ze względu na charakter analizowanych badań (badania obserwacyjne), kryteria selekcji w badaniach nie były bardzo szczegółowe i włączały szeroką populację chorych na EGPA, dobrze reprezentującą populację rzeczywistą. Ogółem w analizowanych badaniach włączano chorych na aktywną postać EGPA, jednoznacznie opisaną jako nawrotowa lub oporna (Bettioli 2023, Cottu 2023, Nolasco 2023, Nanzer 2024), lub jako EGPA wymagająca leczenia podtrzymującego (Nanzer 2020, BITE, Mümmeler 2024).

Do badań włączano dorosłych chorych z diagnozą EGPA według kryteriów ACR (*American College of Rheumatology*) z 1990 roku (w *Cottu 2023* wg ACR/EULAR z 2022 r.). Do rozpoznania EGPA wg kryteriów ACR z 1990 r. konieczne jest stwierdzenie spełnienia co najmniej 4 z 6 następujących kryteriów: astmy, eozynofilii >10%, neuropatii, nacieków płucnych, nieprawidłowości zatok przynosowych, pozanaczyniowej eozynofilii w biopsji. Zaznaczono również, że choroba była aktywna pomimo terapii podtrzymującej. W badaniach *BITE*, *Nolasco 2023* i *Nanzer 2024* sprecyzowano, że chorzy musieli mieć dodatkowo ciężką astmę eozynofilową (wg wytycznych ERS/ATS), w pozostałych obecność astmy eozynofilowej stanowiła jedno z kryteriów diagnostycznych rozpoznania EGPA (i ostatecznie wszyscy włączeni chorzy mieli rozpoznanie astmy w wywiadzie). W badaniu *Cottu 2023* zaznaczono, że towarzysząca astma musiała charakteryzować się ciężkimi nawrotami lub opornością na leczenie.

W badaniach *Nanzer 2020*, *BITE*, *Nanzer 2024*, *Mümmeler 2024* pacjentów włączano w pojedynczych ośrodkach klinicznych leczenia astmy lub dedykowanym EGPA i obserwowano w warunkach wielodyscyplinarnych, pod okiem lekarzy specjalistów pulmonologii, otorynolaryngologii i reumatologii.

Kryteria selekcji do badania pilotażowego *BITE* były nieco bardziej sprecyzowane – oprócz rozpoznania EGPA od przynajmniej 6 miesięcy i astmy eozynofilowej wymagano obecności przynajmniej dwóch dodatkowych warunków: objawów zajęcia poszczególnych narządów lub dodatnich wyników ANCA. W kryteriach zaznaczono, że dozwolone było wcześniejsze stosowanie cyklofosfamidu (z zachowaniem odpowiedniego okresu wypłukiwania przed badaniem) i innych terapii immunosupresyjnych w stabilnych dawkach (takich jak metotreksat, azatiopryna lub mykofenolan mofetylu), natomiast stosowanie prednizonu/prednizolonu w stabilnej dawce było obligatoryjne. Ponadto nie włączano kobiet w ciąży i karmiących piersią, a kobiety o potencjale reprodukcyjnym i mężczyźni aktywni seksualnie muszą wyrazić zgodę na stosowanie powszechnie uznanej metody antykoncepcji.

Do badania retrospektywnego *Cottu 2023* włączano osoby z rozpoznaniem EGPA stosujące benralizumab *off-label* z powodu nawrotu lub oporności na leczenie, mimo stałej dawki doustnych GKS. Do retrospektywnego badania *Nolasco 2023* włączano pacjentów rozpoznaniem EGPA leczonych benralizumabem lub mepolizumabem przez 24 miesiące w którejkolwiek linii leczenia, ze wskazaniem do przepisywania leków biologicznych anti-IL-5/Ra zgodnymi z włoską polityką kwalifikacyjną (na podstawie obecności ciężkiej astmy eozynofilowej, wysokiej eozynofilii i występujących zaostrzeń choroby). W badaniu *Bettiol 2023* leczenie benralizumabem rozpoczęto jako dodatek (*add-on*) do stosowanych konwencjonalnych syntetycznych LMPCh, a prawie wszyscy chorzy stosowali również GKS, spośród których

około jedna piąta miała zwiększoną dawkę doustnych GKS w trakcie miesiąca przed rozpoczęciem benralizumabu.

Przyczyny rozpoczęcia terapii benralizumabem w badaniu *Mümmeler 2024* (możliwa więcej niż jedna przyczyna u pacjenta): zdarzenia niepożądane związane z kontynuacją terapii OCS, bez względu na dawkę (65%), utrzymujące się objawy ze strony układu oddechowego (53%), utrzymująca się eozynofilia (53%), nawracające zaostrzenia (35%), niepowodzenie zmniejszenia dawki OCS poniżej 7,5 mg/d (35%), utrzymujące się objawy zapalenia zatok przynosowych (29%), zdarzenia niepożądane/nietolerancja immunosupresji mającej na celu zmniejszenie zużycia OCS (24%). Wymienione przyczyny wskazują na fakt, że chorzy mieli postać nawrotową lub oporną EGPA.

Kryteria wykluczenia sprecyzowano głównie w badaniu *BITE* oraz częściowo w *Cottu 2023* – dotyczyło one głównie obecności chorób uniemożliwiających udział w badaniu ze względu bezpieczeństwa pacjenta lub wpływu na uzyskiwane wyniki oraz stosowanego leczenia. Z badania *Bettiol 2023* wykluczano pacjentów otrzymujących już benralizumab w ramach badań klinicznych, oraz z okresem obserwacji krótszym niż 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia benralizumabem.

Kryteria selekcji do poszczególnych badań obserwacyjnych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.

Badanie	Kryteria selekcji
Kryteria włączenia	
<i>Nanzer 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza EGPA na podstawie kryteriów ACR z 1990 r. (<i>Masi 1990</i>) – do rozpoznania EGPA wg kryteriów ACR z 1990 r. konieczne jest stwierdzenie spełnienia co najmniej 4 z 6 następujących kryteriów: astmy, eozynofilii >10%, neuropatii, nacieków płucnych, nieprawidłowości zatok przynosowych, pozanaczyniowej eozynofilii w biopsji (<i>Cler 2024</i>). ▪ Leczenie mOCS (leczenie podtrzymujące doustnymi glikokortykosteroidami). ▪ Leczenie w dedykowanej klinice EGPA prowadzonej wspólnie przez lekarzy chorób układu oddechowego i reumatologii. ▪ Pisemna świadoma zgoda.
<i>BITE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci byli rekrutowani poprzez skierowanie do praktyki klinicznej badaczy oraz poprzez ogłoszenia o badaniach zatwierdzone przez komisję rewizyjną IRB (<i>Institutional Review Board</i>). ▪ Wiek ≥18 lat ▪ Diagnoza EGPA od ≥6 miesięcy ▪ Astma z eozynofilią >1,0 ×10⁹/l i/lub >10% leukocytozy ▪ Plus ≥2 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – Histopatologiczne dowody eozynofilowego zapalenia naczyń, nacieku okołonaczyniowego lub ziarniniaków eozynofilowych – Neuropatia – Nieutralone nacieki płucne – Nieprawidłowości zatokowo-nosowe – Kardiomiopatia – Kłębuszkowe zapalenie nerek

Badanie	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> – Krwotok pęcherzykowy w wyniku płukania oskrzelowo-pęcherzykowego – Plamica wyczuwalna palpacyjnie – Dodatni wynik ANCA ▪ Dozwolone wcześniejsze stosowanie cyklofosfamidu po 4-tygodniowym okresie wypłukiwania przed Wizytą 0 (przed pierwszą iniekcją benralizumabu) ▪ Dozwolone wcześniejsze stosowanie innych terapii immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, azatiopryna lub mykofenolan mofetylu, pod warunkiem stosowania stabilnej dawki ≥ 4 tygodnie przed Wizytą 0 ▪ Wymagana stabilna dawka doustnego prednizolonu lub prednizonu ≥ 5 mg/d przez ≥ 4 tygodnie przed Wizytą 0 ▪ W przypadku stosowania terapii immunosupresyjnej (w tym MTX, AZA, MMF, ale z wyłączeniem leków zabronionych) dawka musi być stabilna 4 tygodnie przed Wizytą 0 i trakcie całego badania (dozwolone redukcje dawki ze względów bezpieczeństwa) ▪ Kobiety o potencjale reprodukcyjnym – ujemny wynik testu ciąży w dniu Wizyty 0 oraz stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji (potwierdzona przez badacza), od momentu włączenia, przez cały okres badania i w ciągu 16 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku <ul style="list-style-type: none"> – Kobiety niezdolne do zajścia w ciążę definiuje się jako kobiety, które zostały poddane trwałej sterylizacji (histerektomia, obustronne wycięcie jajników lub obustronna salpingektomia) lub są w wieku pomenopauzalnym. – Kobiety będą uważane za kobiety po menopauzie, jeśli nie miesiączkowały przez 12 miesięcy przed planowaną datą wizyty-1 bez alternatywnej przyczyny medycznej. Obowiązują następujące wymagania zależne od wieku: <ul style="list-style-type: none"> – Kobiety w wieku < 50 lat uznaje się za kobiety po menopauzie, jeśli nie miesiączkują przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu leczenia egzogennymi hormonami i osiągnięciu poziomu hormonu folikulotropowego (FSH) w zakresie pomenopauzalnym. – Kobiety w wieku ≥ 50 lat uznaje się za kobiety w wieku pomenopauzalnym, jeśli po zaprzestaniu stosowania wszelkich egzogennych hormonów nie miesiączkują przez co najmniej 12 miesięcy. ▪ Mężczyźni aktywni seksualnie muszą wyrazić zgodę na stosowanie powszechnie uznanej metody antykoncepcji
Bettiol 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączano pacjentów leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) w ośrodkach klinicznych biorących udział w badaniu; pacjentów włączano w sposób konsekutywny ▪ Rozpoznanie EGPA wg kryteriów ACR/EULAR (postać nawrotowa lub oporna) ▪ Leczenie benralizumabem <i>off-label</i> (w jakiegokolwiek dawce w którejkolwiek linii leczenia) zgodnie z lokalną praktyką kliniczną dla astmy eozynofilowej (w tym okresie benralizumab nie był dopuszczony do obrotu we wskazaniu EGPA w Europie) ▪ Leczenie benralizumabem rozpoczęto jako dodatek (<i>add-on</i>) do stosowanych konwencjonalnych syntetycznych LMPCh (17 [14%] azatiopryna, 17 [14%] metotreksat, 5 [4%] mykofenolan mofetylu, 1 [1%] cyklosporyna). 113 (93%) stosowało GKS, spośród których 22 (19%) miało zwiększoną dawkę doustnych GKS w trakcie miesiąca przed rozpoczęciem BEN ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu ▪ Informacja o pochodzeniu etnicznym pacjentów nie jest rutynowo wpisywana w karty pacjentów i nie była dostępna
Cottu 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Rozpoznanie EGPA wg kryteriów ACR/EULAR z 2022 r. i/lub kryteria badania MIRRA (Wechsler 2017), stosujący benralizumab <i>off-label</i> (poza wskazaniem) z powodu nawrotu lub oporności na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> – Diagnoza nawracającej lub odpornej na leczenie EGPA ≥ 6 miesięcy wcześniej – Stosowanie stałej dawki prednizolonu lub prednizonu ($\geq 7,5$ do $\leq 50,0$ mg na dobę, z lub bez dodatkową terapią immunosupresyjną) przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową. – EGPA definiowana jako: obecność astmy w wywiadzie, stężenie eozynofili we krwi wynoszące 10% lub bezwzględna liczba eozynofili > 1000 komórek/mm^3 oraz obecność ≥ 2 kryteriów typowych dla EGPA (histopatologiczne dowody eozynofilowego zapalenia naczyń, okołonaczyniowego nacieku eozynofilowego lub ziarniniakowego zapalenia bogatego w eozynofile; neuropatia; nacieki w płucach; nieprawidłowości zatokowo-nosowe; kardiomiopatia; kłębuszkowe zapalenie nerek; krwotok pęcherzykowy; wyczuwalna plamica lub obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów [ANCA]).
Nolasco 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci dedykowanych ambulatoriów zewnętrznych, będących częścią „Sieci Południowych Włoch na rzecz Terapii Ciężkiej Astmy”

Badanie	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Rozpoznanie EGPA wg kryteriów ACR, postać nawrotowo-oporna pomimo terapii podtrzymującej ▪ Rozpoznanie ciężkiej astmy eozynofilowej wg wytycznych ERS/ATS ▪ Leczenie benralizumabem lub mepolizumabem przez 24 miesiące w którejkolwiek linii leczenia ▪ Wskazania do przepisywania leków biologicznych anty-IL-5/Ra były zgodne z włoską polityką kwalifikacyjną: <ol style="list-style-type: none"> 1) benralizumab wymagał potwierdzenia rozpoznania ciężkiej astmy eozynofilowej z wyjściową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 300 komórek/ml, ≥ 2 zaostrzenia w poprzednim roku pomimo leczenia według GINA stopnia 5 i (lub) leczenia podtrzymującego doustnymi kortykosteroidami (OCS); 2) mepolizumab 100 mg wymagał potwierdzenia rozpoznania ciężkiej astmy eozynofilowej, z wyjściową liczbą eozynofili we krwi ≥ 150 komórek/ml z ≥ 1 wartością ≥ 300 komórek/ml w poprzednim roku, ≥ 2 zaostrzenia w poprzednim roku leczenia według GINA stopnia 5 i/lub leczenia podtrzymującego OCS; 3) mepolizumab w dawce 300 mg został przepisany poza wskazaniami rejestracyjnymi dla EGPA, ponieważ w momencie zbierania danych nie został on jeszcze zatwierdzony we Włoszech.
<p>Nanzer 2024</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kliniczna diagnoza EGPA i ciężkiej astmy eozynofilowej ▪ Rozpoczęcie leczenia benralizumabem pomiędzy majem 2018 a majem 2022 w trzeciorzędowym ośrodku klinicznym leczenia ciężkiej astmy i eozynofilowych chorób płuc w Londynie ▪ Diagnoza EGPA zdefiniowana na podstawie obecności w wywiadzie astmy, eozynofilii ($>10\%$ lub >1500 komórek/μl) i obecności ≥ 2 dodatkowych cech EGPA: eozynofilowe zapalenie naczyń lub eozynofilowe zapalenie ziarniniakowe, zapalenie mononerwowe i/lub neuropatia ruchowa, nacieki w płucach lub krwotok pęcherzykowy, zajęcie zatok i nosa, kardiomiopatia, kłębuszkowe zapalenie nerek, zmiany skórne zgodne z zapaleniem naczyń i dodatni wynik testu ANCA ▪ Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie ▪ Spełnienie kryteriów NICE dla ciężkiej astmy eozynofilowej: niekontrolowana ciężka astma eozynofilowa, liczba eozynofili we krwi ≥ 300 komórek/μl i ≥ 4 zaostrzenia wymagające OCS lub liczba eozynofili we krwi >400 komórek/μl i >3 zaostrzenia w ciągu poprzednich 12 miesięcy lub ciągłe stosowanie OCS w ramach terapii podtrzymującej ▪ Ocena kliniczna wykonywana podczas każdej wizyty klinicznej (co 3-6 miesięcy w zależności od potrzeb klinicznych) ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu
<p>Mümmeler 2024</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Pacjenci ośrodka leczenia ciężkiej astmy w Monachium z diagnozą ciężkiej astmy i EGPA, leczeni benralizumabem: <ul style="list-style-type: none"> – Grupa A “maintenance therapy phase”: pacjenci ze stałą dzienną dawką OCS i rozpoznaniem EGPA >6 miesięcy temu przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego benralizumabem, – Grupa B “induction therapy phase”: rozpoznanie EGPA w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia stosowania benralizumabu i stosowania OCS w dużych dawkach dobowych z powodu ostrych i/lub zagrażających życiu objawów narządowych – grupa niezgodna z PPL, więc nie została uwzględniona i opisana w niniejszym raporcie [populacja wykluczana z programu] ▪ Rutynowe leczenie benralizumabem z powodu ciężkiej astmy eozynofilowej, część pacjentów miało wcześniej przepisany mepolizumab 100 mg SC Q4W z powodu astmy ▪ Kontynuacja terapii OCS w momencie rozpoczęcia benralizumabu ▪ Czas leczenia benralizumabem przynajmniej 12 miesięcy ▪ Pisemna zgoda na włączenie do rejestru ciężkiej astmy ▪ Przyczyny rozpoczęcia terapii benralizumabem (możliwa więcej niż jedna przyczyna u pacjenta): <ul style="list-style-type: none"> – zdarzenia niepożądane związane z OCS, bez względu na dawkę (11, 65%), – utrzymujące się objawy astmy (9, 53%), – utrzymująca się eozynofilia (9, 53%), – nawracające zaostrzenia (6, 35%), – niepowodzenie zmniejszenia dawki OCS poniżej 7,5 mg/d (6, 35%), – utrzymujące się objawy zapalenia zatok przynosowych (5, 29%), – zdarzenia niepożądane/nietolerancja immunosupresji mającej na celu zmniejszenie zużycia OCS (4, 24%). – Wymienione przyczyny wskazują na fakt, że chorzy mieli postać nawrotową lub oporną EGPA.
Kryteria wykluczenia	

Badanie	Kryteria selekcji
<i>Nanzer 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie sprecyzowano.
<i>BITE</i> (na podstawie publikacji i clinicaltrials.gov)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne zespoły hipereozynofilowe, inne zapalenia naczyń (np. ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń) – zespół hipereozynofilowy, ziarniniakowatość Wegenera ▪ Nowotwór złośliwy w wywiadzie: do badania kwalifikują się pacjenci ze stwierdzonym rakiem podstawonokomórkowym, zlokalizowanym rakiem płaskonabłonkowym skóry lub rakiem in situ szyjki macicy, pod warunkiem, że choroba jest w remisji, a leczenie zostało zakończone ≥ 12 miesięcy przed datą podpisania zgody. ▪ Do badania kwalifikują się pacjenci, u których występowały inne nowotwory złośliwe, pod warunkiem, że pacjent znajduje się w remisji, a terapia została zakończona ≥ 5 lat przed datą uzyskania świadomej zgody ▪ Zakażenia pasożytnicze zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed podpisaniem zgody, które nie było leczone lub nie reagowało na standardowe leczenie ▪ Stosowanie innych przeciwciał monoklonalnych w ciągu poprzednich 3 miesięcy ▪ Stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) $\geq 2,5$-krotności górnej granicy normy (GGN) potwierdzone w okresie skryningowym ▪ Kobiety w wieku rozrodczym, wymagany ujemny wynik testu ciąży oraz stosowanie akceptowalnej metody antykoncepcji (ze wskaźnikiem niepowodzenia $< 1\%$) podczas badania i przez 4 miesiące po badaniu. ▪ Otrzymanie dowolnego badanego leku niebiologicznego w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed Wizytą 0, w zależności od tego, który okres jest dłuższy. ▪ Znane niedobory odporności w wywiadzie, w tym dodatni wynik testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV). ▪ Jakakolwiek inna choroba uniemożliwiająca udział w badaniu ▪ Dodatni antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B lub wynik badania serologicznego przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C, lub pozytywny wywiad w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C. Do badania mogą zostać włączone osoby, które w przeszłości były szczepione przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, ale nie przeżyły wcześniej tej choroby. ▪ Pacjenci, którzy obecnie otrzymują lub otrzymywali w przeszłości benralizumab lub jakikolwiek inny rodzaj terapii przeciwinterleukinowej (tj. mepolizumab, reslizumab, lebrizumab itp.) w ciągu ostatnich 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy. ▪ Historia anafilaksji po jakiegokolwiek terapii biologicznej lub szczepionce. ▪ Otrzymanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 30 dni przed datą uzyskania świadomej zgody. ▪ Stosowanie cyklofosfamid. ▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią (wykluczone ze względu na nieznaną profil bezpieczeństwa badanego leku).
<i>Bettiol 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie benralizumabem w ramach badań klinicznych ▪ Okres obserwacji < 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia benralizumabem
<i>Cottu 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń podczas skryningu, zagrażająca narządom lub zagrażająca życiu ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem.
<i>Nolasco 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie sprecyzowano.
<i>Nanzer 2024</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie sprecyzowano.
<i>Mümmeler 2024</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie sprecyzowano.

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

łącznie we wszystkich badaniach oceniano populację 346 chorych na EGPA, od 10 do 121 chorych w poszczególnych badaniach. W badaniach uczestniczyli chorzy w podobnym wieku, około 50 lat w momencie rozpoczęcia leczenia benralizumabem. Wiek w momencie diagnozy EGPA (w badaniach, w których podano takie dane) różnił się wynosił około 50 lat (mediana w badaniach *Bettiol 2023*, *Cottu 2023* i *Mümmeler 2024*), a w badaniu *Nolasco 2023* – średnio 37 lat. Odsetek mężczyzn różnił się między badaniami – wynosił od 29% i 36,7% w badaniach *Mümmeler 2024* i *Nolasco 2023*, do 57,4% w *Cottu 2023*, a w pozostałych badaniach wynosił około 50%.

Mediana czasu trwania choroby wyniosła około 4 lata w badaniach *Bettiol 2023* i *Nanzer 2024*, i 6 lat w *Mümmeler 2024*. W badaniu *BITE* średni czas trwania choroby był krótszy, wynosił 3 lata. Natomiast najdłuższy czas trwania był w badaniu *Nolasco 2023* – średnia 12,8 lat. W badaniu *Nanzer 2020* nie podano takich informacji.

Dodatni wynik ANCA stwierdzano u kilkunastu procent chorych (17,6% w *Cottu 2023*) do około 30% (26,6% w *Nolasco 2023*, 30% w *BITE*, 34% w *Bettiol 2023*, 36% w *Nanzer 2020*). W *Nanzer 2024* i *Mümmeler 2024* nie podano takich danych (w tym ostatnim podano, że nie stwierdzono PR3-ANCA ani c-ANCA).

W większości badań wszyscy chorzy oprócz diagnozy EGPA mieli również ciężką astmę – określoną jako eozynofilową (w *Nanzer 2020*, *BITE*, *Nolasco 2023*), niekontrolowaną (*Nanzer 2024*) lub o początku w wieku dorosłym (*Mümmeler 2024*), a w pozostałych badaniach astma niekontrolowana obecna była u prawie wszystkich chorych (99% w *Bettiol 2023*) lub przeważającej większości (80,6% w *Cottu 2023*). Mediana liczby ciężkich zaostrzeń astmy w badaniu *Nolasco 2023* wyniosła 4 na rok.

Oprócz astmy chorzy charakteryzowali się obecnością wielu objawów towarzyszących. Najczęściej EGPA towarzyszyło zajęcie zatok przynosowych (u 92,9% do 100% w badaniach *Nanzer 2020*, *Nanzer 2024*, *Mümmeler 2024*) lub niekontrolowane objawy ze strony uszu, nosa i gardła [ENT] (40,3% w *Cottu 2023*, 75,5% w *Nolasco 2023*, 92% w *Bettiol 2023*). Często obecne były również nacieki na płucach lub krwotoki (45,7% w *Nanzer 2024*, 59,2% w *Nolasco 2023*, 73% w *Bettiol 2023*, 82% w *Mümmeler 2024*, w *Cottu 2023* również obecne, ale nie jako objaw dominujący, u 7,5%), a także neuropatia obwodowa (26,5% w *Nolasco 2023*, 32,9% w *Nanzer 2024*, 35% w *Mümmeler 2024*, 45% w *Bettiol 2023*, w *Cottu 2023* również obecne, ale nie jako objaw dominujący, u 1,5%). Eozynofilowe zapalenie naczyń potwierdzone

histopatologicznie było raportowane u 60% pacjentów badania *BITE* i 23,5-27% w *Cottu 2023* i *Nanzer 2020*, a objawy ogólnoustrojowe stwierdzono u 67% chorych w badaniu *Bettiol 2023* i 22,4% *Nolasco 2023*. Zajęcie serca/objawy kardiologiczne raportowano u około 20% chorych w badaniach *Bettiol 2023* i *Nolasco 2023*, a w *Mümmeler 2024* u 41% i 7,5% w *Cottu 2023*. Podobnie objawy skórne/dermatologiczne raportowano u około 20% chorych w badaniach *Nolasco 2023*, *Nanzer 2024*, *Mümmeler 2024* i u 35% w *Bettiol 2023*. Objawy neurologiczne obecne były u 28,6% chorych badania *Nanzer 2024*, w innych badaniach występowały rzadziej, u około 10% chorych w *Nanzer 2020* i *Mümmeler 2024*. Ogółem częstości poszczególnych objawów bardzo różniły się pomiędzy badaniami, ale u chorych występowały więcej niż pojedyncze objawy towarzyszące.

Wyjściowa liczba eozynofili we krwi wynosiła od 200/265 komórek na mikrolitr (średnia/mediana) do 775 komórek/ μ l (mediana). W badaniu *Cottu 2023* podano, że 22,4% chorych miało >1000 komórek/ μ l.

W badaniach *BITE*, *Cottu 2023*, *Nanzer 2024* i *Nolasco 2023* podano wyjściowe wyniki oceny aktywności choroby za pomocą kwestionariusza BVAS w którym wyższy wynik świadczy o większym nasileniu /ciężkości choroby. W badaniu *BITE* średni wynik wyniósł 10, w *Nolasco 2023* mediana równa była 6, a w pozostałych dwóch mediana/średnia równe były ok 2. Chorobę aktywną (wynik BVAS >0) stwierdzono u wszystkich chorych z badania *BITE* oraz 91,8% i 77,1% odpowiednio w *Nolasco 2023* i *Nanzer 2024*. Ocenę uszkodzenia narządów według wskaźnika VDI (wyższy wynik oznacza większe uszkodzenie) wykonano tylko w *Nolasco 2023*, w którym mediana wyniku wyniosła 2.

W analizowanych badaniach wszyscy (*BITE*, *Mümmeler 2024*) lub prawie wszyscy (*Bettiol 2023*, *Cottu 2023*, *Nolasco 2023*) chorzy stosowali doustne GKS, a w *Nanzer 2024* pulsę metyloprednizonu. Mediana dawki doustnych GKS wynosiła 8-13,4 mg/dobę w badaniach *BITE*, *Nolasco 2023*, *Mümmeler 2024*, a w *Cottu 2023* 60 mg/dobę. Dodatkowo w badaniach *Nanzer 2020*, *BITE* i *Cottu 2023* chorzy stosowali leki immunosupresyjne w momencie włączenia (odpowiednio u 46%, 40% i 23,9% pacjentów), a w badaniach *Bettiol 2023* i *Nolasco 2023* sprecyzowano, że odpowiednio 66% i 34,7% chorych stosowało LMPCh (w pierwszym z nich zaznaczono że konwencjonalne systemowe), najczęściej metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu. Wcześniejsze leczenie mepolizumabem (niepowodzenie) odnotowano u 46% chorych w badaniu *Cottu 2023*, 36% w *Nanzer 2020*, 26% w *Bettiol 2023*. W badaniu *Bettiol 2023* 14% chorych stosowało wcześniej rytuksymab, w pozostałych badaniach (*Cottu 2023*, *Nolasco 2023*) odsetek chorych leczonych wcześniej tym lekiem wynosił 1,5-2%.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe charakterystyki populacji włączonych do poszczególnych badań. Prezentowane dane w poszczególnych badaniach bardzo różnią się pod względem dostępnych

informacji. Ponadto w badaniu *Cottu 2023* zaprezentowano charakterystyki wyjściowe pacjentów w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego leczenia mepolizumabem (nieleczeni MEP vs leczeni MEP; w momencie diagnozy EGPA, przed rozpoczęciem benralizumabu oraz w momencie rozpoczęcia stosowania tego leku), a w badaniu *Nolasco 2023* w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowanego leku (benralizumab, mepolizumab) – dane te zaprezentowano w kolejnych tabelach.

Tabela 72. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.

Parametr		Nanzer 2020	BITE	Bettiol 2023	Cottu 2023	Nolasco 2023	Nanzer 2024	Mümmeler 2024
Liczba chorych	N	11	10	121	68	49	70	17
Wiek [lata]	Mediana (IQR)	–	–	54,1 (44,2-62,2)	–	–	–	–
	Średnia (SD)	50 (14)	47 (17)	–	–	50,3 (11,5)	49,4 (14,3)	58 (18)
W momencie rozpoczęcia BEN	Mediana (IQR)	–	–	47,2 (36,4-55,1)	50 (39-63)	–	–	49 (30-66)
	Średnia (SD)	–	–	–	–	37 (11,1)	–	–
W momencie diagnozy EGPA	Mediana (IQR)	–	–	–	–	–	–	29 (19-47)
	Średnia (SD)	–	–	–	–	–	–	–
W momencie diagnozy astmy	Mediana (IQR)	–	–	–	–	–	–	–
	Średnia (SD)	–	–	–	–	–	–	–
Liczba mężczyzn	n/N (%)	5/11 (45%)	5/10 (50%)	57/121 (47%)	39 (57,4%)	18/49 (36,7%)	34/70 (48,6%)	5/17 (29%)
BMI [kg/m ²]	Mediana (IQR)	–	–	–	–	–	–	22 (21-24)
Używanie nikotyny (aktywne lub bierne)	n/N (%)	–	–	–	29/68 (47,5%)	2/49 (4,1%)	–	–
Używanie nikotyny w przeszłości	n/N (%)	–	–	–	–	9/49 (18,4%)	–	3/17 (18%)
Obecność atopii	n/N (%)	–	–	–	32/68 (47,1%)	–	–	–
Uczulenie na alergeny wziewne,	n/N (%)	–	–	–	–	–	–	9/17 (53%)
Uczulenie na wiele alergenów	n/N (%)	–	–	–	–	–	–	3/17 (18%)
Czas trwania choroby [lat]	Mediana (IQR)	–	–	4,2 (1,8-11,5)	–	–	4,4 (0,9-9,8) ^a	6 (2-9) do rozpoczęcia BEN
	Średnia (SD) [zakres]	–	3,05 (4,11) ^b [0,44-14,1]	–	–	12,8 (10,7)	–	–
Dodatni wynik ANCA	n/N (%)	4/11 (36%)	3/10 (30%)	41/121 (34%)	12/68 (17,6%) ^c	13/49 (26,6%)	–	–

Parametr		Nanzer 2020	BITE	Bettiol 2023	Cottu 2023	Nolasco 2023	Nanzer 2024	Mümmeler 2024
▪ MPO-ANCA	n/N (%)	–	–	28/121 (23%)	11/68 (17,2%)	2/49 (4,1%)	–	–
▪ PR3-ANCA	n/N (%)	–	–	0	0 (0%)	1/49 (2%)	–	0 (0%)
▪ Okołojądrowe ANCA	n/N (%)	–	–	–	–	12/49 (24,5%)	–	–
▪ p-ANCA	n/N (%)	–	–	34/121 (28%)	–	–	–	–
▪ c-ANCA	n/N (%)	–	–	3/121 (2%)	–	–	–	0 (0%)
Choroby i objawy towarzyszące								
Ciężka astma o początku w wieku dorosłym	n/N (%)	–	–	–	–	–	–	17/17 (100%)
Astma niekontrolowana	n/N (%)	–	–	120/121 (99%)	54/68 (80,6%)	–	70/70 (100,0%)	–
▪ Czas trwania astmy	Mediana (IQR)	–	–	8,0 (3,0-15,0)	–	–	–	–
Ciężka astma eozynofilowa	n/N (%)	11/11 (100%)	10/10 (100%)	–	–	49/49 (100%)	–	–
▪ Ataki astmy	Mediana (IQR)	–	–	–	–	4 (3-5,8) na rok	–	–
Zajęcie zatok przynosowych	n/N (%)	11/11 (100%)	–	–	–	–	65/70 (92,9%)	16/17 (94%)
Niekontrolowane objawy ENT	n/N (%)	–	–	111/121 (92%)	27/68 (40,3%)	37/49 (75,5%)	–	–
▪ Czas trwania ENT	Mediana (IQR)	–	–	6,0 (3,0-11,0)	–	–	–	–
Nacieki płuc/krwotok	n/N (%)	–	–	88/121 (73%)	5/68 (7,5%)	29/49 (59,2%)	32/70 (45,7%)	14/17 (82%)
Neuropatia obwodowa	n/N (%)	–	–	54/121 (45%)	1/68 (1,5%) neuropatia	13/49 (26,5%)	23/70 (32,9%)	6/17 (35%)
Zajęcie serca/objawy kardiologiczne	n/N (%)	2/11 (18%)	–	32/121 (26%)	5/68 (7,5%)	9/49 (18,4%)	–	7/17 (41%)
Objawy skórne/dermatologiczne	n/N (%)	1/11 (9%)	–	42/121 (35%)	0 (0%)	9/49 (18,4%)	12/70 (17,1%)	3/17 (18%)
Objawy neurologiczne (zajęcie narządów)	n/N (%)	1/11 (9%)	–	–	–	–	20/70 (28,6%)	2/17 (12%)
Eozynofilowe zapalenie naczyń potwierdzone histopatologicznie	n/N (%)	3/11 (27%)	6/10 (60%)	–	16/68 (23,5%)	–	–	–

Parametr		Nanzer 2020	BITE	Bettiol 2023	Cottu 2023	Nolasco 2023	Nanzer 2024	Mümmli 2024
Objawy układu mięśniowo-szkieletowego	n/N (%)	–	–	–	4/68 (6,0%)	–	–	–
Zajęcie przewodu pokarmowego (żołądkowo-jelitowe)	n/N (%)	–	–	13/121 (11%)	1/68 (1,5%)	7/49 (14,3%)	–	–
Zajęcie nerek	n/N (%)	–	–	10/121 (8%)	0 (0%)	3/49 (6,1%)	4/70 (5,7%)	0
Ogólnoustrojowe	n/N (%)	–	–	81/121 (67%)	–	11/49 (22,4%)	–	–
Artropatia	n/N (%)	–	–	–	–	6/49 (12,2%)	–	–
Oczne	n/N (%)	–	–	–	–	–	2/70 (2,9%)	1/17 (6%)
Objawy zależne od GKS	n/N (%)	–	–	–	48/68 (73,8%)	–	–	–
Wyjściowa liczba eozynofili [komórek/ μ l]	Mediana (IQR)	–	265 (81; 863) ^d	–	340 (87-875)	775 (471-1565)	200 (100-400) ^e	150 (60-370) ^f
	Średnia	200 (IQR: 100-700)	350 (SD: 311)	–	–	–	–	–
	>1000/ μ l	–	–	–	13 (22,4%)	–	–	–
Wyjściowa liczba bazofili [komórek/ μ l]	Mediana (IQR)	–	–	–	–	60 (30-90)	–	–
Wyjściowa liczba neutrofilii [komórek/ μ l]	Mediana (IQR)	–	–	–	–	4705 (3725-6033)	–	–
IgE [IU/ml]	Mediana (IQR)	–	–	–	–	154 (51-480)	–	–
Zaostrzenia w ciągu poprzednich 12 mies.	Mediana (IQR)	–	–	–	–	–	–	1 (0-2)
Białko CRP [mg/l]	Mediana (IQR)	–	–	–	23 (5,3-48,5)	–	–	–
Wynik BVAS	Mediana (IQR)	–	Średnia 10	–	2 (2-4)	6 (4-10)	Średnia 1,9 (SD: 2,0)	–
	>0, n/N (%) [chor. aktywna]	–	10/10 (100%)	–	–	45/49 (91,8%)	54/70 (77,1%)	–
Wynik VDI	Mediana (IQR)	–	–	–	–	2 (1-2)	–	–
R-FFS	0, n/N (%)	–	–	–	–	29/49 (59,2%)	–	–
	1, n/N (%)	–	–	–	–	16/49 (32,6%)	–	–

Parametr		Nanzer 2020	BITE	Bettiol 2023	Cottu 2023	Nolasco 2023	Nanzer 2024	Mümmler 2024
	2, n/N (%)	–	–	–	–	4/49 (8,2%)	–	–
Dodatni wynik skórnych testów punktowych	n/N (%)	–	–	–	–	20/49 (40,8%)	–	–
FEV1 [l]	Mediana (IQR)	–	–	–	–	2,3 (1,8-2,5)	Średnia 2,45 (SD: 0,95)	–
Wartość należnej FEV1 [%]	Mediana (IQR)	–	74,5 (61,6; 87,4) ^d	–	–	77 (59,3-89,5)	Średnia 73,9 (SD: 18,3)	–
FVC [l]	Mediana (IQR)	–	–	–	–	–	–	–
FVC [%]	Mediana (IQR)	–	–	–	–	90 (75-106)	–	–
FEV1/FVC	Mediana (IQR)	–	–	–	–	69 (60-75,5)	–	–
FEF 25-75% [l/s]	Mediana (IQR)	–	–	–	–	41 (25-60)	–	–
FeNO [ppb]	Mediana (IQR)	–	51,9 (33,8; 79,8) ^d	–	–	59,5 (30,3-126,5)	45 (28-67)	–
ESR [mm/h]	Mediana (IQR)	–	7,2 (3,8; 13,7) ^d	–	–	–	–	–
CRP [mg/l]	Mediana (IQR)	–	1,7 (0,8; 3,4) ^d	–	–	–	–	–
IgE [kU/l]	Mediana (IQR)	–	126 (69; 231) ^d	–	–	–	–	–
ACT	Mediana (IQR)	–	–	–	–	13,5 (10-17)	–	19 (15-21), n=9
ACQ5	Mediana (IQR)	–	–	–	–	–	–	–
ACQ	Mediana (IQR)	–	2,5 (1,7; 3,5) ^d	–	–	–	–	–
ACQ6	Średnia (SD)	–	–	–	–	–	1,6 (1,3)	–
AQLQ	Mediana (IQR)	–	4,9 (3,8; 5,9) ^d	–	–	–	–	–
SNOT-22	Mediana (IQR)	–	–	–	–	–	–	–
Leczenie stosowane w momencie rozpoczęcia badania/benralizumabu								
	n/N (%)	–	100%	116/121 (96%)	66/68 (98,5%)	46/49 (93,9%)	–	17/17 (100%)
Dawka doustnych GKS [mg/d]	Mediana (IQR)	–	13,4 (zakres: 5-20)	–	60 (60-70) ^g	10 (5-20)	–	8 (4-15)
	Średnia (zakres)	–	15	–	–	–	–	–

Parametr		Nanzer 2020	BITE	Bettiol 2023	Cottu 2023	Nolasco 2023	Nanzer 2024	Mümmeler 2024
Pulsy metylo-/prednizolonu	n/N (%)	–	–	–	1/68 (1,5%)	–	56/70 (80,0%)	–
Dawka prednizonu [mg/d]	Mediana (IQR)	–	–	–	10 (6-15)	–	Średnia 13,1 (SD: 10,5)	–
	≥7,5 mg/d	–	–	–	45/68 (66%)	–	–	–
Leki immunosupresyjne w momencie włączenia (MMF, MTX, AZA)	n/N (%)	5/11 (46%)	4/10 (40%)	–	16/68 (23,9%)	–	–	–
LMPCh	n/N (%)	–	–	80/121 (66%) konwencjonalne systemowe	–	17/49 (34,7%)	–	–
Metotreksat	n/N (%)	–	–	36/121 (30%)	5/68 (7,5%)	4/49 (8,2%)	5/70 (7,1%) ^h	4/17 (24%) ⁱ
Mykofenolan mofetylu	n/N (%)	–	–	14/121 (12%)	3/68 (4,5%)	–	6/70 (8,6%) ^h	–
Azatiopryna	n/N (%)	–	–	54/121 (45%)	7/68 (10,4%)	11/49 (22,4%)	11/70 (15,7%) ^h	2/17 (12%) ⁱ
Cyklofosfamid	n/N (%)	–	–	27/121 (22%)	2/68 (3,0%)	–	–	0
Cyklosporyna	n/N (%)	–	–	4/121 (3%)	–	1/49 (2%)	–	1/17 (6%) ⁱ
Rytuksymab	n/N (%)	–	–	17/121 (14%)	1/68 (1,5%)	1/49 (2%) ^j	–	–
Mepolizumab	n/N (%)	–	–	32/121 (26%)	31/68 (46%)	–	–	–
Omalizumab	n/N (%)	–	–	8/121 (7%)	–	–	–	–
Dożylne Ig	n/N (%)	–	–	6/121 (5%)	–	–	–	–
Inne immunosupresanty	n/N (%)	–	–	4/121 (3%)	–	–	–	–
Leki wziewne w astmie/zajęciu ukł. oddechowego	n/N (%)	–	–	–	64/68 (97,0%)	–	–	–
▪ Wziewna terapia dwuskładnikowa	n/N (%)	–	–	–	37/68 (59,7%)	–	–	–
▪ Wziewna terapia trzyskładnikowa	n/N (%)	–	–	–	21/68 (33,9%)	–	–	–
▪ ICS-LABA w dużych dawkach	n/N (%)	–	–	116/121 (96%) ICS lub LABA	–	49/49 (100%)	–	17/17 (100%)

Parametr		Nanzer 2020	BITE	Bettiol 2023	Cottu 2023	Nolasco 2023	Nanzer 2024	Mümmeler 2024
▪ LAMA	n/N (%)	–	–	–	–	29/49 (59,1%)	–	10/17 (59%)
▪ LTRA	n/N (%)	–	–	–	–	–	–	1/17 (6%)
▪ Systemowe GKS z pow. astmy	n/N (%)	–	–	86/121 (71%)	–	–	–	–
▪ Systemowe GKS z pow. ENT	n/N (%)	–	–	36/121 (30%)	–	–	–	–
▪ Wziewna terapia z pow. ENT	n/N (%)	–	–	77/121 (64%)	–	–	–	–
▪ Operacja ENT	n/N (%)	–	–	59/121 (49%)	–	–	–	–
Leki immunosupresyjne od czasu diagnozy	n/N (%)	–	6/10 (60%)	–	–	–	–	–
anty-IgE/anty-IL-5 mAbs	n/N (%)	–	–	–	–	1/49 (2%)	24/70 (34,3%)	–
Niepowodzenie mepolizumabu	n/N (%)	3/11 (36%)	–	–	31/68 (46%) ^k	–	17/70 (24,3%)	8/17 (47%)
Reslizumab	n/N (%)	–	–	–	–	–	10/70 (14,3%)	–
Niepowodzenie mepolizumabu i reslizumabu	n/N (%)	1/11 (9%)	–	–	–	–	–	–
Liczba linii terapii przed rozpoczęciem BEN	Mediana (IQR)	–	–	–	2 (1-2)	–	–	–

a mediana 54 (IQR 12-120) miesiące;

b odchylenie standardowe wyrażone w latach jest dłuższe niż średni czas trwania od diagnozy EGPA ze względu na to, że jedna osoba była zdiagnozowana 14 lat przed włączeniem do badania;

c u 12 (60%) pacjentów ANCA pozostały dodatnie w momencie rozpoczęcia stosowania benralizumabu;

d średnia geometryczna i 95% przedział ufności;

e największa (*peak*) wartość mediana w wywiadzie: 2500 (IQR: 1000-6100) komórek/ μ l;

f mediana 3200 (2400) w momencie diagnozy EGPA;

g początkowa dawka: mediana 60 (IQR: 60-70) mg/d, a w przeliczeniu na mg/kg/d: mediana 1 (IQR: 1-1); minimalna dawka: mediana 5 (IQR: 5-10);

h wcześniejsze leczenie (przed rozpoczęciem benralizumabu): azatiopryna 23 (32,9%), metotreksat 16 (22,9%), mykofenolan mofetylu 12 (17,7%), cyklofosfamid 12 (17,1%), rytuksymab 6 (8,6%);

i wcześniejsze zakończone leczenie: terapia anty-IL-5 8 [mepolizumab] (47%), azatiopryna 6 (35%), cyklofosfamid 4 (24%), metotreksat 2 (12%), rytuksymab 2 (12%);

j 8 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia benralizumabem;

k 23 (74%) MEP w dawce 100 mg/4 tyg. i 8 (26%) MEP w dawce 300 mg/4 tyg.; mediana czasu ekspozycji na mepolizumab wyniosła 10,2 mies. (IQR: 6,1-25,2). Pierwotne lub wtórne niepowodzenie mepolizumabu wystąpiło odpowiednio u 16 pacjentów (52%) i 15 pacjentów (48%). U pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem na początku leczenia benralizumabem stwierdzono niższą liczbę eozynofili we krwi i zazwyczaj dłuższy przebieg choroby, częstsze występowanie przeciwciał ANCA, niższy wynik BVAS i rzadsze zajęcia serca;

ENT – objawy ze strony uszu, nosa i gardła;

R-FFS – *Revised Five-Factor Scores*, 5-punktowa ocena prognozy w momencie diagnozy EGPA; Wynik ≥ 1 często jest używany do rozróżnienia umiarkowanej i ciężkiej choroby w celu dostosowania leczenia; Wynik ≥ 2 jest związany ze znacznie gorszym przeżyciem;

ICS-LABA – wziewne kortykosteroidy – długo działający beta-agonista (*inhaled corticosteroids - long-acting beta-agonist*);

LAMA – długodziałający antagonist muskarynowy (*long-acting muscarinic antagonist*);

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

LTRA – antagonist receptora leukotrienowego (*leukotriene receptor antagonist*).

W badaniu *Cottu 2023* benralizumab włączono z powodu niekontrolowanej astmy u 54 (81%) pacjentów, niekontrolowanych objawów laryngologicznych u 27 (40%) pacjentów i ciągłego stosowania GKS u 48 (74%) pacjentów. Szesnastu pacjentów (24%) leczono jednocześnie innym lekiem immunosupresyjnym. Dawka prednizonu na początku leczenia benralizumabem wynosiła $\geq 7,5$ mg/dobę u 45 (66%) pacjentów. 31 pacjentów (46%) otrzymywało wcześniej mepolizumab (w dawce 100 mg Q4W u 23 pacjentów i 300 mg Q4W u 8). Ogółem, w momencie rozpoczęcia stosowania benralizumabu, charakterystyki pacjentów nieleczonych wcześniej mepolizumabem były podobne do pacjentów otrzymujących wcześniej ten lek były do siebie zbliżone. U pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem na początku leczenia benralizumabem stwierdzono niższą liczbę eozynofili we krwi, dłuższy przebieg choroby, częstsze występowanie przeciwciał ANCA, niższy poziom BVAS i rzadsze zajęcie serca. Z kolei wyjściowe charakterystyki pacjentów w momencie diagnozy EGPA i leczenie stosowane przed rozpoczęciem benralizumabu nie różniło się znamiennej pomiędzy chorymi leczonymi i nieleczonymi wcześniej mepolizumabem.

Tabela 73. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna 68 pacjentów w momencie rozpoczęcia benralizumabu, z wyróżnieniem podgrup pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej mepolizumabem; badanie *Cottu 2023*.

Parametr		Ogółem N=68	Nieleczeni MEP N=37	Leczeni MEP N=31	Wartość p
Liczba kobiet	n/N (%)	29 (42,6%)	16 (43,2%)	16 (51,6%)	0,626
Obecność atopii	n/N (%)	32 (47,1%)	22 (59,5%)	10 (32,3%)	0,031
Używanie nikotyny (aktywne lub bierne)	n/N (%)	29 (47,5%)	11 (31,4%)	18 (69,2%)	0,005
Wiek w momencie diagnozy EGPA [lata]	Mediana (IQR)	50 (39–63)	50 (40–64)	50 (38–63)	0,810
Wskazanie do rozpoczęcia benralizumabu					
Niekontrolowana Astma	n/N (%)	54 (80,6%)	31 (83,8%)	23 (76,7%)	0,542
Niekontrolowane objawy ENT	n/N (%)	27 (40,3%)	14 (37,8%)	13 (41,9%)	0,803
Objawy zależne od GKS	n/N (%)	48 (73,8%)	27 (75,0%)	21 (72,4%)	1,000
Dawka prednizonu [mg/d]	Mediana (IQR)	10 (7–15)	10 (5–14)	10 (10–15)	0,261
Aktywne objawy w momencie rozpoczęcia benralizumabu					
Nacieki płuc	n/N (%)	5 (7,5%)	3 (8,1%)	2 (6,7%)	1,000
Neuropatia	n/N (%)	1 (1,5%)	0 (0%)	1 (3,3%)	0,448
Zajęcie serca	n/N (%)	5 (7,5%)	5 (13,6%)	0 (0%)	0,060

Parametr		Ogółem N=68	Nieleczeni MEP N=37	Leczeni MEP N=31	Wartość p
Objawy skórne	n/N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Objawy układu mięśniowo-szkieletowego	n/N (%)	4 (6,0%)	4 (10,8%)	0 (0%)	0,122
Zajęcie przewodu pokarmowego	n/N (%)	1 (1,5%)	0 (0%)	1 (3,3%)	0,448
Zajęcie nerek	n/N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Wynik BVAS	Mediana (IQR)	2 (2–4)	4 (2–4)	2 (2–4)	0,210
Dodatni wynik ANCA	n/N (%)	12 (17,6%)	9 (24,3%)	3 (9,7%)	0,200
▪ MPO-ANCA	n/N (%)	11 (17,2%)	8 (22,9%)	3 (10,3%)	0,319
▪ PR3-ANCA	n/N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Liczba eozynofili [komórek/mm ³]	Mediana (IQR)	340 (87–875)	700 (475–1220)	81 (18–163)	<0,001
Liczba eozynofili >1000/mm ³	n/N (%)	13 (22,4%)	13 (59,1%)	0 (0%)	<0,001
Liczba linii terapii przed rozpoczęciem benralizumabu	Mediana (IQR)	2 (1–2)	1 (1)	2 (2)	<0,001
Leczenie stosowane w momencie rozpoczęcia benralizumabu					
Dawka prednizonu [mg/d]	Mediana (IQR)	10 (6–15)	10 (6–18)	10 (7–15)	0,724
Pulsy metyloprednizonu	n/N (%)	1 (1,5%)	1 (2,7%)	0 (0%)	1,000
Leki wziewne w astmie	n/N (%)	64 (97,0%)	35 (97,2%)	29 (96,7%)	1,000
▪ Wziewna terapia dwuskładnikowa	n/N (%)	37 (59,7%)	24 (72,7%)	13 (44,8%)	0,038
▪ Wziewna terapia trzyskładnikowa	n/N (%)	21 (33,9%)	7 (21,2%)	14 (48,3%)	0,033
Inne immunosupresanty	n/N (%)	16 (23,9%)	7 (18,9%)	9 (30%)	0,390
Cyklofosfamid	n/N (%)	2 (3,0%)	1 (2,7%)	1 (3,3%)	1,000
Azatiopryna	n/N (%)	7 (10,4%)	3 (8,1%)	4 (13,3%)	0,692
Metotreksat	n/N (%)	5 (7,5%)	1 (2,7%)	4 (13,3%)	0,165
Mykofenolan mofetylu	n/N (%)	3 (4,5%)	0 (0%)	3 (10,0%)	0,085
Rytuksymab	n/N (%)	1 (1,5%)	1 (2,7%)	0 (0%)	1,000
Czas od diagnozy EGPA do rozpoczęcia BEN	Mediana (IQR)	5 (1–11)	4 (1–12)	6 (2–10)	0,334

Tabela 74. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna 68 pacjentów w momencie diagnozy EGPA i leczenie stosowane przed rozpoczęciem benralizumabu, z wyróżnieniem podgrup pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej mepolizumabem; badanie *Cottu 2023*.

Parametr		Ogółem N=68	Nieleczeni MEP N=37	Leczeni MEP N=31	Wartość p
Objawy towarzyszące rozpoznaniu EGPA					
Astma	n/N (%)	66 (97,1%)	35 (94,6%)	31 (100%)	0,496
Czas trwania astmy przed diagnozą EGPA [lata]	Mediana (IQR)	5 (1-15)	5 (1-17)	5 (1-11)	0,527
Nacieki płuc	n/N (%)	46 (67,6%)	27 (73,0%)	19 (61,3%)	0,435
Objawy ENT	n/N (%)	59 (86,8%)	32 (86,5%)	27 (87,1%)	1,000
▪ Polipy w nosie	n/N (%)	44 (64,7%)	26 (70,3%)	18 (58,1%)	0,320
Neuropatia	n/N (%)	34 (50%)	18 (48,6%)	16 (51,6%)	1,000
▪ MNM	n/N (%)	23 (35,4%)	14 (38,9%)	9 (31,0%)	0,605
▪ Polineuropatia	n/N (%)	9 (13,8%)	3 (8,3%)	6 (20,7%)	0,278
Zajęcie serca	n/N (%)	23 (33,8%)	15 (40,5%)	8 (25,8%)	0,303
▪ Zapalenie osierdzia	n/N (%)	13 (19,4%)	9 (25,0%)	4 (12,9%)	0,236
▪ Zapalenie mięśnia sercowego	n/N (%)	13 (19,4%)	7 (19,4%)	6 (19,4%)	1,000
Objawy skórne	n/N (%)	19 (27,9%)	8 (27,6%)	11 (35,5%)	0,279
Objawy układu mięśniowo-szkieletowego	n/N (%)	14 (20,6%)	8 (21,6%)	6 (19,4%)	1,000
Zajęcie przewodu pokarmowego	n/N (%)	6 (8,8%)	4 (10,8%)	2 (6,5%)	0,681
Zajęcie nerek	n/N (%)	2 (2,9%)	2 (5,4%)	0 (0%)	0,496
Liczba eozynofili [komórek/mm ³]	Mediana (IQR)	3000 (1800-8500)	3355 (1480-8500)	2970 (1850-8235)	0,799
CRP [mg/l]	Mediana (IQR)	23 (5,3-48,5)	21 (5,8-60,4)	14 (4,7-25)	0,259
Dodatni wynik ANCA	n/N (%)	20 (29,4%)	13 (35,1%)	7 (22,6%)	0,295
▪ MPO-ANCA	n/N (%)	17 (25,0%)	10 (27,0%)	7 (22,6%)	0,781
▪ PR3-ANCA	n/N (%)	3 (4,4%)	3 (8,1%)	0 (0%)	0,245
Eozynofilowe zapalenie naczyń potwierdzone histopatologicznie	n/N (%)	16 (23,5%)	11 (29,7%)	5 (16,1%)	0,254
Wynik ACR/EULAR	Mediana (IQR)	11 (9-12)	11 (10-12)	11 (9-11)	0,311
Leczenie stosowane przed rozpoczęciem benralizumabu					
Pulisy metyloprednizolonu	n/N (%)	23 (33,8%)	9 (24,3%)	14 (45,2%)	0,079
Doustne GKS	n/N (%)	66 (98,5%)	36 (97,3%)	30 (100%)	1,000
▪ Dawka początkowa [mg/d]	Mediana (IQR)	60 (60-70)	60 (60-60)	0 (60-70)	0,662

Parametr		Ogółem N=68	Nieleczeni MEP N=37	Leczeni MEP N=31	Wartość p
▪ Dawka początkowa [mg/kg/d]	Mediana (IQR)	1 (1-1)	1 (0,9-1)	1 (1-1)	0,836
▪ Dawka minimalna [mg/d]	Mediana (IQR)	5 (5-10)	5 (5-7)	7 (5-10)	0,299
Cyklofosfamid	n/N (%)	26 (38,2%)	14 (37,8%)	12 (38,7%)	1,000
Azatiopryna	n/N (%)	30 (44,1%)	16 (43,2%)	14 (45,2%)	1,000
Metotreksat	n/N (%)	15 (22,1%)	7 (18,9%)	8 (25,8%)	0,565
Mykofenolan mofetylu	n/N (%)	9 (13,2%)	4 (10,8%)	5 (16,1%)	0,722
Rytuksymab	n/N (%)	6 (8,8%)	4 (10,8%)	2 (6,5%)	0,681
Dupilumab	n/N (%)	1 (1,5%)	0 (0%)	1 (3,2%)	0,456
Omalizumab	n/N (%)	8 (11,8%)	3 (8,1%)	5 (16,1%)	0,454

MNM – mnogie zapalenie pojedynczych nerwów (ang. *mononeuritis multiplex*).

Autorzy badania *Nolasco 2023* stwierdzili, że wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były porównywalne pomiędzy 2 wyróżnionymi podgrupami leczenia (benralizumab, mepolizumab), z wyjątkiem wyniku VDI, który był wyższy u pacjentów leczonych benralizumabem [mediana 2 (IQR: 2-4) vs 1 (0-2), $p=0,0169$] i objawów laryngologicznych, które występowały częściej wśród pacjentów otrzymujących benralizumab [23 (88,5%) vs 14 (60,8%), $p=0,0128$]. Dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 75. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badania *Nolasco 2023*, z wyróżnieniem podgrup pacjentów leczonych benralizumabem lub mepolizumabem.

Parametr		Ogółem N=49	Benralizumab N=26	Mepolizumab N=23	Wartość p	
Liczba kobiet	n (%)	31 (63,3%)	14 (53,8%)	17 (73,9%)	0,2350	
BMI	Średnia (SD)	24,5 (3,5)	25,1 (2,4)	23,7 (4,4)	0,1910	
Wiek	Średnia (SD)	50,3 (11,5)	49,2 (12,9)	51,5 (9,8)	0,4922	
Wiek w momencie wystąpienia objawów	Średnia (SD)	37 (11,1)	38 (11,7)	35,8 (10,8)	0,4963	
Czas trwania choroby	Średnia (SD)	12,8 (10,7)	10,9 (8,8)	14,9 (12,3)	0,2058	
Status palenia tytoniu	W przeszłości	n (%)	9 (18,4%)	4 (15,4%)	5 (21,7)	0,7165
	Aktualnie	n (%)	2 (4,1%)	0 (0%)	2 (8,7)	0,2151
Dodatni wynik punktowego testu skórniego	n (%)	20 (40,8%)	10 (38,5%)	10 (43,5%)	0,7767	
Choroba aktywna (BVAS >0)	n (%)	45 (91,8)	24 (92,3%)	21 (91,3%)	0,9999	
Wynik BVAS	Mediana (IQR)	6 (4-10)	8 (4-10)	4 (2-10)	0,1556	
VDI	Mediana (IQR)	2 (1-2)	2 (2-4)	1 (0-2)	0,0169	
R-FFS	0	n (%)	29 (59,2%)	17 (65,4%)	12 (52,2%)	0,3944

Parametr		Ogółem N=49	Benralizumab N=26	Mepolizumab N=23	Wartość p	
1	n (%)	16 (32,6%)	7 (26,9%)	9 (39,1%)	0,5424	
2	n (%)	4 (8,2%)	2 (7,7%)	2 (8,7%)	0,9999	
Zajęcie narządów						
Ogólnoustrojowe	n (%)	11 (22,4%)	5 (19,2%)	6 (26,1%)	0,7341	
Artropatia	n (%)	6 (12,2%)	5 (19,2%)	1 (4,3%)	0,1944	
Skórne	n (%)	9 (18,4%)	4 (15,4%)	5 (21,7%)	0,9999	
ENT	n (%)	37 (75,5%)	23 (88,5%)	14 (60,8%)	0,0128	
Płucne	n (%)	29 (59,2%)	15 (57,7%)	14 (60,8%)	0,9999	
Sercowe	n (%)	9 (18,4%)	5 (19,2%)	4 (17,4%)	0,9999	
Żołądkowo-jelitowe	n (%)	7 (14,3%)	4 (15,4%)	3 (13%)	0,9999	
Nerkowe	n (%)	3 (6,1%)	2 (7,7%)	1 (4,3%)	0,9999	
Neuropatia obwodowa	n (%)	13 (26,5%)	7 (26,9%)	6 (26,1%)	0,9999	
ANCA	ANCA-dodatni	n (%)	13 (26,5%)	7 (26,9%)	6 (26,1%)	0,9999
	Okołojądrowe ANCA	n (%)	12 (24,5%)	7 (26,9%)	5 (21,7%)	0,5322
	MPO-ANCA	n (%)	2 (4,1%)	2 (7,7%)	0 (0%)	0,4915
	PR3-ANCA	n (%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (4,3%)	0,4694
Zaostrzenia astmy/rok	Mediana (IQR)	4 (3-5,8)	4 (2,8-5)	4 (3-6,5)	0,1301	
ACT	Mediana (IQR)	13,5 (10-17)	15 (10,5-19,3)	12 (10-15,5)	0,1462	
FEV1 [%]	Mediana (IQR)	77 (59,3-89,5)	73 (58,5-86,8)	80,5 (59-91,3)	0,4503	
FEV1 [l]	Mediana (IQR)	2,3 (1,8-2,6)	2,3 (1,8-2,5)	2,3 (1,7-2,6)	0,8176	
FVC [%]	Mediana (IQR)	90 (75-106)	89 (74,8-100)	90 (76,5-108,5)	0,8279	
FEV1/FVC [%]	Mediana (IQR)	69 (60-75,5)	66,5 (59,8-73,3)	71 (62-78)	0,2145	
FEF25-75 [%]	Mediana (IQR)	41 (25-60)	35 (24,8-55)	57 (23,5-72,5)	0,1321	
FeNO [ppb]	Mediana (IQR)	59,5 (30,3-126,5)	62,5 (39-136)	6,5 (19,3-112,8)	0,2750	
Parametry laboratoryjne						
Liczba eozynofili we krwi obwodowej [komórek/ μ l]	Mediana (IQR)	775 (471-1565)	890 (506-1800)	705 (415-1409)	0,5083	
Liczba bazofili we krwi obwodowej [komórek/ μ l]	Mediana (IQR)	60 (30-90)	70 (40-92)	30 (29-89)	0,2500	
Liczba neutrofilów we krwi obwodowej [komórek/ μ l]	Mediana (IQR)	4705 (3725-6033)	5400 (4165-6543)	4030 (3498-6016)	0,2391	
IgE [IU/ml]	Mediana (IQR)	154 (51-480)	158 (51-780)	133,5 (45,8-410)	0,4882	
Leczenie farmakologiczne						
Duże dawki ICS-LABA	n (%)	49 (100%)	26 (100%)	23 (100%)	0,9999	
LAMA	n (%)	29 (59,1%)	14 (53,8%)	15 (65,2%)	0,5618	
Doustne GKS [mg/d]	n (%)	46 (93,9%)	25 (96,1%)	21 (91,3%)	0,5943	

Parametr		Ogółem N=49	Benralizumab N=26	Mepolizumab N=23	Wartość p
	Mediana (IQR)	10 (5-20)	10 (5-15)	12,5 (5-25)	0,3345
LMPCh	n (%)	17 (34,7%)	11 (42,3%)	6 (26,1%)	0,3675
▪ Azatiopryna	n (%)	11 (22,4%)	7 (26,9%)	4 (17,4%)	0,5062
▪ Metotreksat	n (%)	4 (8,2%)	3 (11,5%)	1 (4,3%)	0,6119
▪ Cyklosporyna	n (%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (4,3%)	0,4694
▪ Rytuksymab	n (%)	1 (2%)	1 (3,8%)	0 (0%)	0,9999
Terapia biologiczna					
▪ Anty-IgE/anty-IL-5 mAbs,	n (%)	1 (2%)	1 (3,8%)	0 (0%)	0,9999

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

We wszystkich badaniach benralizumab podawano podskórnie (SC) w dawce 30 mg. Pierwsze czy iniekcje podawano co 4 tygodnie (Q4W), a następnie lek podawano co 8 tygodni (Q8W). Schemat ten odbiega od zalecanego w leczeniu EGPA, gdzie zalecane dawkowanie benralizumabu wynosi 30 mg SC co 4 tygodnie (Q4W). Należy jednak zaznaczyć, że badania obserwacyjne prowadzone były w okresie, kiedy benralizumab nie był jeszcze rutynowo stosowany w leczeniu EGPA, a w niektórych badaniach podano wręcz, że lek stosowany był poza wskazaniem (*off-label*), gdyż ówczesnie nie był jeszcze zatwierdzony do stosowania we wskazaniu EGPA, w związku z czym lek podawaniu w dawkowaniu zalecanym dla ciężkiej astmy eozynofilowej.

Tabela 76. Opis interwencji stosowanych w badaniach obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.

Badanie	Interwencja
<i>Nanzer 2020</i>	BEN – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W).
<i>BITE</i>	<p>BEN – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W).</p> <ul style="list-style-type: none"> Wszyscy pacjenci przyjmowali stałą dawkę kortykosteroidów od momentu włączenia do badania do rozpoczęcia stosowania leku w badaniu, czyli przez 4 tygodnie. W tym okresie nie było dozwolone zmniejszanie dawki doustnych kortykosteroidów. Do badania dopuszczono pacjentów stosujących inne terapie immunosupresyjne, takie jak metotreksat, azatiopryna lub mykofenolan mofetylu, ale wymagano od nich utrzymywania stałej dawki przez cały czas trwania badania, aby nie zakłócać stosowanego w badaniu leczenia.
<i>Bettiol 2023</i>	<p>BEN – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W), zgodnie z lokalną praktyką kliniczną.</p> <ul style="list-style-type: none"> Benralizumab z dawkowaniu zalecanym dla astmy eozynofilowej.

Badanie	Interwencja
	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie benralizumabem rozpoczęto jako dodatek (<i>add-on</i>) do stosowanych konwencjonalnych syntetycznych LMPCh (17 [14%] azatiopryna, 17 [14%] metotreksat, 5 [4%] mykofenolan mofetylu, 1 [1%] cyklosporyna). 113 (93%) stosowało GKS, spośród których 22 (19%) miało zwiększoną dawkę doustnych GKS w trakcie miesiąca przed rozpoczęciem BEN.
<i>Cottu 2023</i>	<p>BEN – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W) [zalecany w badaniu schemat dawkowania].</p> <ul style="list-style-type: none"> Zalecany schemat dawkowania benralizumabu stosowano u 63/66 (96%) pacjentów. 16 (24%) jednocześnie stosowało inne leki immunosupresyjne. Dawka prednizonu na początku leczenia benralizumabem wynosiła $\geq 7,5$ mg/dobę u 45 (66%) pacjentów.
<i>Nolasco 2023</i>	<p>Chorzy otrzymywali jeden z dwóch leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> BEN – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W) [zalecany schemat dawkowania]. MEP – mepolizumab, 100 mg co 4 tygodnie (Q4W) lub 300 mg Q4W. <p>Leczenie 24 miesiące.</p>
<i>Nanzer 2024</i>	BEN – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W).
<i>Mümmeler 2024</i>	<p>BEN – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W).</p> <ul style="list-style-type: none"> Benralizumab z dawkowaniu zalecanym dla astmy eozynofilowej.

6.4 Skuteczność kliniczna

We wszystkich analizowanych badaniach obserwacyjnych oceniano skuteczność terapii benralizumabem chorych na EGPA. Dodatkowo w badaniu *Nolasco 2023*, w ramach podgrup, oprócz oceny benralizumabu, przedstawiono również ocenę terapii mepolizumabem. W badaniu *Cottu 2023* z kolei oprócz wyniki dla populacji ogólnej, przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania (lub nie) mepolizumabu.

Spośród analizowanych badań, w *Nanzer 2020* i *BITE* dane zbierano w sposób prospektywny, w pozostałych – retrospektywny. Jednak we wszystkich wyniki uzyskiwane w trakcie leczenia porównywano do wyników sprzed jego rozpoczęcia – badania pretest/posttest. Wyniki głównie prezentowano w postaci wartości średnich/median dla danych ciągłych lub jako liczby całkowite i wartości procentowe dla danych policzalnych. Za pomocą odpowiednio dobranych testów statystycznych (do tego rodzaju porównań, a także do małych prób, w przypadku niektórych badań) obliczano istotność statystyczną zmian obserwowanych w trakcie leczenia. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

W ramach oceny klinicznej w badaniach retrospektywnych jako główny punkt końcowy analizowano częstość występowania remisji klinicznej (w niektórych badaniach nazywanej odpowiedzią całkowitą), zdefiniowanej jako: brak aktywności choroby (wynik BVAS = 0) i zmniejszenie dawki prednizonu do ≤ 4

mg/dobę. Ponadto jako kolejny istotny punkt końcowy oceniano wpływ stosowania benralizumabu na zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykosteroidów (OCS). W badaniach oceniano także niepowodzenie leczenia i nawroty choroby, częstość zaostrzeń EGPA i astmy, oznaki i objawy EGPA (zajęcie narządów), ocenę czynności płuc, oraz wyniki zgłaszane przez pacjentów na podstawie kwestionariuszy dotyczących aktywności EGPA.

W badaniach prezentowano wyniki na poszczególnych etapach leczenia benralizumabem. We wszystkich badaniach dostępne były wyniki po 12 miesiącach leczenia (w *Nanzer 2020* po 48 tygodniach, czyli około 11,2 miesiącach), a w badaniach *Cottu 2023*, *Nolasco 2023* i *Nanzer 2024* także po 24 miesiącach. Badanie *BITE* ze względu na odmienną metodykę, składającą się z kilku etapów prezentowało wyniki w momencie rozpoczęcia leczenia BEN (faza wstępna, pierwsze 4 tygodnie po pierwszym podaniu benralizumabu, w której dawka prednizonu pozostawała stabilna, a badany lek mógł osiągnąć stan stacjonarny), w trakcie leczenia (kolejne 24 tygodnie), w momencie zakończenia leczenia [EOT] (4 tyg. po podaniu ostatniej dawki leku i monitorowania bezpieczeństwa [kolejne 8 tyg.], łącznie 12 tygodni – pacjenci nie otrzymywali benralizumabu).

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat oceny wykonywanej w poszczególnych badaniach, zaprezentowano szczegółowo opis wykonanych w badaniach analiz statystycznych, a także oceniane punkty końcowe.

Tabela 77. Badania obserwacyjne – ocena, analiza statystyczna i punkty końcowe; ocena benralizumabu w populacji EGPA.

Badanie	Ocena, analiza statystyczna, punkty końcowe
<i>Nanzer 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dane kliniczne rejestrowano na początku leczenia i po 24 i 48 tygodniach leczenia. Zmiany w wynikach zgłaszanych przez pacjentów w porównaniu z wartością wyjściową oceniano za pomocą kwestionariusza <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> (BVAS), Kwestionariusza Kontroli Astmy (ACQ), Kwestionariusza Jakości Życia Astmy (AQLQ) i testu <i>Sino-Nasa lOutcome Test</i> (SNOT-22). Rejestrowano czynność płuc, liczbę eozynofili we krwi, liczbę białych krwinek, białko C-reaktywne (CRP), troponinę T, czynność nerek, wydychaną frakcję tlenu azotu (FeNO), dawkę mOCS (leczenie podtrzymujące doustnymi glikokortykosteroidami) i częstość zaostrzeń. U wszystkich pacjentów potwierdzono przestrzeganie zaleceń dotyczących prednizonu na podstawie sparowanych poziomów prednizonu/kortyzolu we krwi. • Dane przedstawiono w postaci median i rozstępu międzykwartylowego (IQR) oraz w postaci średnich i odchylenia standardowego (SD). Przyjęto dwustronny poziom istotności $p < 0,05$. • Stosowana dawka leczenia podtrzymującego doustnych glikokortykosteroidów (mOCS), częstość zaostrzeń, zajęcie narządów, wynik aktywności zapalenia naczyń wg BVAS (<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>), czynność płuc, liczba eozynofili, liczba białych krwinek, wydychana frakcja tlenu azotu (FeNO) • Jakość życia – kwestionariusze Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ, <i>Asthma Control Questionnaire</i>), Kwestionariusz Jakości Życia Astmy (AQLQ, <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>) i SNOT-22 (<i>Sino-Nasal Outcome Test-22</i>).
<i>BITE</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Zmienne o rozkładzie normalnym prezentowano za pomocą średniej arytmetycznej, podczas gdy średnie geometryczne (GM) lub mediany wykorzystano w przypadku zmiennych o rozkładzie skośnym

Badanie	Ocena, analiza statystyczna, punkty końcowe
	<p>prawostronnym. W przypadku zmiennych skośnych z zerami, średnie geometryczne obliczono, dodając 1 do wszystkich wartości, uśredniając wartości zapisane w logarytmie naturalnym, potęgując, a następnie odejmując 1, w wyniku czego otrzymano średnie geometryczne „skorygowane o 0”. W analizach statystycznych wykorzystano dane ze wszystkich 4 wcześniej zdefiniowanych faz badania (łącznie okresy mycia i monitorowania bezpieczeństwa).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roczna częstość zaostrzeń i średnie zużycie kortykosteroidów porównywano testem dla par Wilcoxon Signed-Rank (WSR), test nieparametryczny, mniej wrażliwy na wartości odstające, tak że porównania opierają się bardziej na tendencji centralnej badanych. • Biochemiczne, fizjologiczne i oceniające jakość życia markery choroby (eozynofile, ESR, CRP, IgE, FeNO, FEV1, AQLQ, BVAS i ACQ), a także stosowanie prednizonu analizowano przy użyciu liniowych modeli mieszanych w celu uwzględnienia powtarzanych pomiarów podczas wizyt. Dla pacjentów badanych uwzględniono losowy punkt przecięcia, a przestrzenną strukturę mocy wykorzystano w macierzy kowariancji błędów, aby uwzględnić różne długości czasu między wizytami. Głównym predyktorem w tych modelach była 4-etapowa faza badania, traktowana jako zmienna klasowa. Porównania pomiędzy poszczególnymi parami faz (z wyjątkiem Wash-in) przeprowadzono w oparciu o testy t wyprowadzone z tych modeli. Eozynofile, ESR, CRP, IgE FeNO, ACQ i użycie prednizonu przed analizą przekształcono w logarytm naturalny (1 dodano do eozynofili, ACQ i użycia prednizonu przed rejestracją ze względu na obecność wartości 0). W przypadku stosowania prednizonu odpowiednie były dodatkowe modele podłużnej regresji logistycznej, aby porównać niewielkie użycie lub jego brak z umiarkowanym lub dużym stosowaniem oraz osobno, bardzo duże zużycie (tj. zwiększone zużycie) z umiarkowanym zużyciem lub brakiem zużycia. Osiągnięto to poprzez zastosowanie punktów odcięcia przy 5 i 20 mg w celu stworzenia zmiennych binarnych (≥ 5 mg = „Bardzo duże”, < 5 mg = „Małe”; podobnie dla 20 mg). Aby dopasować te modele, zastosowano metody pseudowiarygodności i te same metody zastosowano do uwzględnienia powtarzanych pomiarów (losowy punkt przecięcia dla podmiotu plus przestrzenna struktura mocy dla wizyt w nierównych odstępach czasu). • Uzyskiwane dane porównywano testami sparowanymi i modelami podłużnymi (<i>longitudinal models</i>). Przyjęto dwustronny poziom istotności $p < 0,05$. <p>Główny punkt końcowy – ocena i udokumentowanie bezpieczeństwa i skuteczności terapii benralizumabem u osób z EGPA.</p> <p>Wyniki skuteczności obejmowały ocenę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie zużycia kortykosteroidów • Częstość zaostrzeń EGPA (tj. jakiegokolwiek pogorszenia objawów EGPA u pacjenta wymagającego zwiększenia dawki kortykosteroidów) • Oznaki i objawy EGPA • Objawy fizjologiczne i biomarkery chorobowe we krwi, w tym spirometria, FeNO • Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), w tym kwestionariusze dotyczące astmy/aktywności EGPA.
<p><i>Bettiol 2023</i></p>	<p>Dane kliniczne i biologiczne zebrano retrospektywnie na podstawie kart pacjentów w momencie rozpoczęcia benralizumabu (miesiąc 0) i następnie po 3, 6 i 12 miesiącach. Wszystkie dane zebrano przy użyciu standardowego formularza, opracowanego przez ośrodek koordynujący.</p> <p>Dane prezentowano w postaci median i IQR dla parametrów ciągłych i jako liczby całkowite i wartości procentowe dla danych policzalnych. Analizy uwzględniały tylko pacjentów z dostępnymi danymi dla każdego punktu czasowego. Odpowiedź na leczenie obliczano jako relatywną częstość wraz z 95% CI. Odpowiedź porównywano pomiędzy chorymi ANCA-dodatnimi i ANCA-ujemnymi przy użyciu testu dokładnego Fishera dla danych niesparowanych, z przyjęciem poprawki Bonferroniego dla porównań wielokrotnych w 3 punktach czasowych – wartość $p < 0,017$ była uznawana za istotną statystycznie.</p> <p>Dodatkowo 3 zmienne ciągłe (dawka GKS, liczba eozynofili, FEV1), wybrane na podstawie ich klinicznej istotności, były formalnie porównywane w 4 punktach okresu obserwacji, przy użyciu testu Friedmana dla 4 pomiarów w miesiącach 0-12, następnie testem Dunn’s dla porównań wielokrotnych dla każdego punktu czasowego (miesiące 3, 6 i 12) vs wartość początkowa (miesiąc 0). W analizie uwzględniono tylko pacjentów z dostępnymi danymi dla wszystkich 4 punktach czasowych. Do analizy danych o rozkładzie innym normalny wykorzystywano testy nieparametryczne.</p> <p>Główny punkt końcowy – ocena częstości występowania całkowitej odpowiedzi, zdef. jako brak aktywności choroby (wynik BVAS = 0) i zmniejszenie dawki prednizonu do ≤ 4 mg/d</p> <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p>

Badanie	Ocena, analiza statystyczna, punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź częściowa zdef. jako brak aktywności choroby i dawka prednizonu ≥ 4 mg/d • Nawrót choroby – ocena u pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą, def. Jako wystąpienie ≥ 1 z następujących: <ul style="list-style-type: none"> – aktywne zapalenie (BVAS >0) lub pogorszenie objawów astmy lub objawy ENT skutkujące zwiększeniem dawki prednizonu $>4,0$ mg/d, przy braku czynników zaburzających (np. zakażeń) – rozpoczęcie nowej terapii immunosupresyjnej – komplikacje oddechowe skutkujące przyjęciem na oddział ratunkowy • u pacjentów z nawrotem odpowiedź na leczenie w kolejnym punkcie czasowym była oceniana wg tej samej definicji co w ocena odpowiedzi w całej kohorcie • Ocena aktywności choroby (BVAS) • Ocena objawów choroby • Liczba eozynofili • Ocena czynności płuc – FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela • Zaostrzenia astmy – def. wg ERS i EAACI, wymagające zwiększenia dawki doustnych GKS • Konieczność leczenia ratunkowego • Ocena zmiany dawkowania GKS i LMPCh • Bezpieczeństwo
Cottu 2023	<p>Dane kliniczne i biologiczne zebrano retrospektywnie przy użyciu standardowego formularza opisu przypadku w sposób umożliwiający identyfikację.</p> <p>Zmienne kategoryczne prezentowano w postaci liczby i wartości procentowej. Zmienne ciągłe prezentowano jako mediana (zakres), jeśli nie podano inaczej. Porównań zmiennych kategorycznych dokonano dwustronnym dokładnym testem Fishera, a porównań zmiennych ilościowych dokonano testem Manna-Whitneya. Test rang ze znakami McNemara i Wilcoxon dla par próbek zastosowano odpowiednio do pomiarów kategorycznych i ciągłych, powtarzanych. Wyniki binarne analizowano za pomocą regresji logistycznej. Czas do całkowitej lub częściowej odpowiedzi, niepowodzenie i zaostrzenie zapalenia naczyń pomiędzy różnymi podgrupami pacjentów analizowano za pomocą testu log-rank i regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. W analizie wieloczynnikowej wykorzystano jedynie zmienne znaczące ($p < 0,05$) i nieredundantne w analizie jednoczynnikowej. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania MedCalc Statistical Software V.20.110 (MedCalc Software, Ostenda, Belgia). Figury wykonano w programie GraphPad Prism V.8.0. (Oprogramowanie GraphPad, San Diego, Kalifornia, USA).</p> <p>Wykonano analizę w całej leczzonej populacji i w podziale na podgrupy wyróżnione na podstawie wcześniejszego stosowania mepolizumabu.</p> <p>Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.</p> <p>Główny punkt końcowy – ocena częstości występowania całkowitej odpowiedzi, zdef. jako brak aktywności choroby (wynik BVAS = 0) i zmniejszenie dawki prednizonu do ≤ 4 mg/d</p> <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź częściowa zdef. jako brak aktywności choroby i dawka prednizonu ≥ 4 mg/d • Niepowodzenie leczenia – pierwotne niepowodzenie zdef. jako brak całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie; wtórne niepowodzenie zdef. jako pogorszenie astmy i/lub objawów ENT (ucho, nos i gardło), zaostrzenie zapalenia naczyń, prowadzące do zwiększenia dawki leczenia immunosupresyjnego po początkowej odpowiedzi na benralizumab • Wycofanie prednizonu • Bezpieczeństwo
Nolasco 2023	<p>Ocena aktywności choroby, remisji i częstość zaostrzeń oceniana od 3 do 24 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Wykonywano również ocenę parametrów oddechowych, parametrów hematologicznych, zużycia kortykosteroidów doustnych i leków immunosupresyjnych.</p> <p>W celu gromadzenia danych uzyskano dostęp do wspólnego rejestru danych dla terapii ciężkiej astmy południowych Włoch ("<i>Southern Italy Network on Severe Asthma Therapy</i>"), utworzonego przy współpracy i ostatecznej zgodzie wszystkich uczestniczących ośrodków. Charakterystykę demograficzną i kliniczną zebrano przed rozpoczęciem stosowania leków biologicznych (wartość wyjściowa) oraz po 3, 6, 12 i 24 miesiącach obserwacji.</p> <p>Pacjenci byli oceniani przez wielodyscyplinarne zespoły dedykowane EGPA. Regularnie wykonywano rutynowe badania laboratoryjne, obrazowanie klatki piersiowej, endoskopię nosa, echokardiografię i</p>

Badanie	Ocena, analiza statystyczna, punkty końcowe
	<p>ultrasonografię jamy brzusznej. W wybranych przypadkach narządowo-specyficznym objawów klinicznych przeprowadzono diagnostykę drugiego stopnia, obejmującą elektromiografię-elektroencefalografię w kierunku neuropatii obwodowej, endoskopię przewodu pokarmowego w kierunku objawów ze strony przewodu pokarmowego oraz MRI serca w celu wykrycia klinicznych lub echokardiograficznych cech kardiomiopatii.</p> <p>Do oceny skuteczności leków biologicznych anty-IL-5/Ra w kontrolowaniu ogólnej aktywności choroby ogólnoustrojowej wykorzystano skalę <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> (BVAS) i zmian w objawach narządowych. Na początku leczenia obliczono wskaźnik uszkodzenia naczyń (VDI), aby ocenić wynikające z tego przewlekłe uszkodzenie wywołane zapaleniem naczyń. Do oceny rokowania w momencie rozpoznania wykorzystano powtórnie sprawdzoną skalę 5-czynnikową <i>Five-Factor Score</i>.</p> <p>Oceniano uzyskanie remisji, ciężkie zaostrzenia astmy, zmianę dawkowania OCS, liczbę eozynofili i bazofili we krwi obwodowej.</p> <p>Dane prezentowano w postaci średniej i odchylenia standardowego (\pm SD) dla zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym oraz jako medianę i rozstęp międzykwartyłowy (IQR) dla ciągłych zmiennych nieparametrycznych. Zmienne katégoryczne są wyrażone jako liczby (n) i procenty (%). Normalność rozkładu danych sprawdzono za pomocą testów Andersona-Darlinga i Shapiro-Wilka. Do porównania ciągłych zmiennych parametrycznych i nieparametrycznych na początku badania zastosowano niesparowany test Studenta lub test Manna-Whitneya. Do porównania ciągłych wyników od 3 do 24 miesięcy z czasem 0 (wartość wyjściowa) wykorzystano analizę efektów mieszanych (<i>mixed-effect model analysis</i>), z korektą Geissera-Greenhouse'a i post hoc Dunnetta dla powtarzanych pomiarów. W stosownych przypadkach do porównań zmiennych katégorycznych stosowano testy Fishera dokładnego lub McNemara. Przeprowadzono wielokrotnie regresje logistyczne (wybór zmiennych wstecznych) przy użyciu zmiennych wykazujących tendencję w kierunku istotności ($p < 0,2$) w analizach jednoczynnikowych, aby określić czynniki niezależnie związane z remisją w 12 i 24 miesiącu w przypadku leków biologicznych anty-IL-5/Ra. Obliczono obszar pod krzywą charakterystyki działania odbiornika (AUC) i iloraz szans (OR) z 95% przedziałami ufności (95% CI).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remisję oceniano zgodnie z definicją zawartą w: <ol style="list-style-type: none"> 1) badaniach MIRRA (Wechsler 2017) i MANDARA: brak aktywności choroby (BVAS=0) i dawka prednizolonu lub prednizonu (lub jego odpowiednika) $\leq 4,0$ mg/dzień; 2) EULAR: BVAS=0 i dawka prednizolonu lub prednizonu (lub odpowiednika) $\leq 7,5$ mg/dzień. Odsetek pacjentów z remisją według tych kryteriów zbadano także na podstawie dodatniego wyniku na obecność ANCA. • Nawroty oceniano u pacjentów, którzy osiągnęli remisję i definiowano je na podstawie ≥ 1 z następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> 1) aktywne zapalenie naczyń (BVAS > 0) 2) zaostrzenie astmy i/lub ucha, nosa, gardła (ENT) objawy prowadzące do zwiększenia dawki prednizolonu lub prednizonu > 4,0 mg/dobę i (lub) rozpoczęcia nowego leczenia immunosupresyjnego i (lub) hospitalizacji. • Ciężkie zaostrzenia astmy definiowano jako pogorszenie choroby wymagające ≥ 3 dni leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi (lub podwojenia dawki prednizolonu (lub ekwiwalentu), jeśli pacjent już stosował OCS. Zaostrzenia leczone cyklami kortykosteroidów w odstępie krótszym niż 7 dni uznawano za to samo zaostrzenie. • Poziom kontroli astmy oceniano za pomocą testu kontroli astmy (ACT). • Badania czynności płuc wykonano zgodnie z wytycznymi ERS/ATS. • Mierzono liczbę eozynofili i bazofili we krwi obwodowej. • Rejestrowano zmiany dawki OCS (dawka równoważna prednizonu) i odstawienie leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). • Ocena bezpieczeństwa
Nanzer 2024	<p>Dane kliniczne i biologiczne zebrano retrospektywnie na podstawie elektronicznych kart pacjentów. Ocena kliniczna wykonywana podczas każdej wizyty klinicznej (co 3-6 miesięcy w zależności od potrzeb klinicznych), uwzględniająca ocenę BVAS, dawkę podtrzymującą OCS, liczbę nawrotów od poprzedniej wizyty, spirometrię, FeNO, liczbę eozynofili we krwi, wynik ACQ6.</p> <p>Dane prezentowano w postaci średnich i SD dla danych o rozkładzie normalnym lub median i IQR dla danych o rozkładzie nieparametrycznym. Zmienne parametryczne porównywano testem t studenta (dla par i</p>

Badanie	Ocena, analiza statystyczna, punkty końcowe
	<p>niesparowany), a zmienne nieparametryczne oceniano testem Mann-Whitney’a lub testem Wilcoxona. Zmienne kategoryczne analizowano przy użyciu testu Chi kwadrat lub testem dokładnym Fishera. Analiza regresji logistycznej była wykonywana do oceny predyktorów <i>super-responder</i> i remisji.</p> <p>Przyjęto dwustronny poziom istotności $p < 0,05$.</p> <p>Główny punkt końcowy – remisja kliniczna, zdef. jako brak aktywności choroby (wynik BVAS = 0) i zmniejszenie dawki prednizonu do ≤ 4 mg/d [w innych badaniach nazywana odpowiedzią całkowitą]; ocena wykonywana po 1 roku i 2 latach od rozpoczęcia stosowania benralizumabu</p> <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Najlepsza odpowiedź tzw. „<i>super-responders</i>” – pacjenci w remisji i bez jakichkolwiek istotnych nawrotów (astmy lub pozapłucnych) w ciągu poprzednich 12 miesięcy • Nawrót EGPA – zdef. nawrót objawów klinicznych, które można przypisać aktywnej chorobie, po okresie remisji Nawrót lub nowy początek choroby innej niż astma, choroby pozapłucnej różnicowano i analizowano oddzielnie od izolowanego zaostrzenia astmy, które zdefiniowano jako nawrót astmy, biorąc pod uwagę dobrze znaną trudność w ustaleniu, czy zaostrzenie astmy u pacjenta z EGPA jest rzeczywiście nawrotem EGPA, czy nie. • Zmniejszenie zużycia GKS • Ocena spirometryczna • Odpowiedź na leczenie • BVAS • PROs • Bezpieczeństwo
Mümmeler 2024	<ul style="list-style-type: none"> • Dane zbierano z rejestru ciężkiej astmy, z momentu rozpoczęcia benralizumabu i po 12 miesiącach po jego rozpoczęciu. zbierano wyniki badań laboratoryjnych, dane dotyczące zaostrzeń, wyniki ACT, aktualnie stosowanej terapii. • Dane prezentowano w postaci liczb i wartości procentowych. W przypadku rozkładu normalnego prezentowano wartości średnie i SD, w przeciwnym razie dane prezentowano w postaci median i IQR. W analizach wykorzystywano odpowiednio test t dla par lub test rang Wilcoxona. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. • W analizie uwzględniono tylko pacjentów, którzy byli leczeni benralizumabem przez 12 miesięcy i mieli dostępne wyniki dla obu punktów czasowych (początek leczenia i po 12 mies.). <p>Główny punkt końcowy – remisja kliniczna – def. brak objawów aktywnej choroby EGPA ze stabilną dawką OCS i dawką prednizonu lub ekwiwalentu $\leq 7,5$ mg/d</p> <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź częściowa zdef. jako brak aktywności choroby i dawka prednizonu ≥ 4 mg/d • Ocena aktywności choroby • Ocena czynności płuc • Zaostrzenia – def. Jako pogorszenie objawów oddechowych wymagające pulsów OCS przez ≥ 3 kolejne dni w dawce 20 mg/d prednizonu lub ekwiwalentu • Ocena zmiany dawkowania GKS • Bezpieczeństwo

6.4.1 Wyniki poszczególnych badań

W poniższej tabeli zebrano wyniki badań obserwacyjnych dotyczące oceny skuteczności leczenia benralizumabem chorych na EGPA z poszczególnych punktów czasowych zaprezentowanych w badaniach. Dodatkowo w kolejnych tabelach (ze względu na odmienną prezentację danych) przedstawiono wyniki oceny skuteczności leczenia na poszczególnych etapach badania *BITE*, wyniki szerokiej analizy w podgrupach badania *Cottu 2023* w zależności od wcześniejszego stosowania (lub nie) mepolizumabu,

a także szczegółowe wyniki dotyczące zmian w występowaniu objawów choroby i zmniejszenia zużycia LMPCh w badaniu *Nolasco 2023* oddzielnie u chorych otrzymujących benralizumab i mepolizumab.

Tabela 78. Ocena skuteczności terapii benralizumabem w badaniach obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.

Badanie (źródło)	Punkt końcowy	Wyniki			
<i>Nanzer 2020</i> ; BEN N=11;		Wartość początkowa	Wartość w 24 tyg.	Wartość w 48 tyg.	
	Dawka doustnych GKS (prednizon) [mg]	15 (10-20)	5 (5-10)	5 (1-6,5)	p=0,0018
Wyniki po 24 i 48 tyg.	– Redukcja dawki, mediana		50%	65%*	
Wyniki przedstawiono w postaci median (IQR) albo n/N (%)	– Mediana redukcji o $\geq 50\%$		8/11 (73%)	8/9 (89%)	
	BVAS , średnia (SD)	7,91 (3,27)	3,45 (2,52), p=0,0001	3,44 (2,99), p=0,0007	
	Liczba eozynofili we krwi, średnia (IQR) [komórek/ μ l]	200 (100-700)	Całkowite zmniejszenie po 24 i 48 tyg.		
	Liczba białych krwinek we krwi, średnia (SD) [komórek/ μ l]	9750 (2390)	7710 (2940)	7160 (2,340)	NS
	CRP , średnia (SD) [mg/l]	5 (IQR: 1-7)	7,71 (2,94)	7,16 (2,34)	NS
	Troponina T [ng/l]	8 (5-11)	7 (5-10)	6 (5-7)	NS
	Kreatynina , średnia (SD) [μ mol/l]	78,8 (16)	77,9 (18,8)	76,6 (19,4)	NS
	FEV1 , średnia zmiana (SD) [l/s]		0,2 (0,3)	0,3 (0,4)	NS
	• Ocena czynności płuc – brak istotnych statystycznie zmian.				
	FeNO , średnia zmiana (SD) [ppb]	mediana 38 (IQR: 25-77)	6,5 (48)	-22 (40)	NS
	ACQ , średnia (SD)	2,13 (0,98)	1,73 (1,57), p=0,47	1,03 (0,71), p=0,012	IS
	AQLQ , średnia (SD)	4,15 (1,41)	4,96 (1,63), p=0,13	5,5 (1,27), p=0,013	IS
	SNOT-22 , średnia (SD)	5,7 (20,8)	35 (20,7), p=0,005	20,9 (12,5), p=0,004	IS
	• PROs – obserwowano lepszą kontrolę choroby. • Nie zaobserwowano zwiększenia częstości zaostrzeń .				
<i>BITE</i> , BEN N=10;		Wartość w momencie rozpoczęcia leczenia	Wartość w trakcie leczenia	Wartość w momencie EOT	
Wyniki w momencie rozpoczęcia leczenia, w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia	Dawka doustnych GKS (prednizon) [mg]	mediana (IQR)	15 (10-15)	2 (0-13)	
	Średnia geometryczna	11,6	6,3, p=0,02 (model liniowy)	5,3, p=0,01	IS
	Stosowanie ≥ 5 mg prednizonu	• Wyższe przed leczeniem vs w trakcie		OR=4,2 (SE: 0,81), p=0,08 (model regresji liniowej)	OR=5,9 (SE: 0,93), p=0,06

Badanie (źródło)	Punkt końcowy	Wyniki			
		leczenia i vs po leczeniu.			
	Stosowanie ≥ 20 mg prednizonu	<ul style="list-style-type: none"> Wyższe po leczeniu vs przed leczeniem i vs w trakcie leczenia 	OR=4,6 (SE: 0,79), p=0,06 (model regresji liniowej)	OR=3,6 (SE: 0,64), p=0,05	
		<ul style="list-style-type: none"> Wyniki pokazują, że minimalne zużycie zostało zmniejszone w fazie leczenia i po leczeniu w porównaniu z fazą przed, ale wyższe zużycie prednizonu w rzeczywistości wzrosło po zakończeniu fazy leczenia, gdy pacjenci zaprzestali leczenia benralizumabem. 			
	Dawka dostarczonych GKS (prednizon)	<5 mg/d	8/10 (80%)		
		0 mg/d	5/10 (50%)		
		Brak zmniejszenia	3/10 (30%)		
		<ul style="list-style-type: none"> Zaostrzenia EGPA – u wszystkich 10 pacjentów raportowano zaostrzenie choroby w różnych momentach badania Średnia roczna częstość zaostrzeń była niższa w trakcie leczenia (1,5) vs skryning i po leczeniu (4,6; p=0,008) Biomarkery stanu zapalnego i aktywności choroby <ul style="list-style-type: none"> Liczba eozynofili zmniejszyła się pomiędzy etapem przed leczeniem BEN vs w trakcie leczenia, średnia geometryczna 265 vs 1,1 komórek/μl, p<0,0001 FeNO – brak istotnych zmian od rozpoczęcia leczenia do jego zakończenia, 51,9 vs 47,3 ppb, p=0,47, ale wystąpiła istotna redukcja od leczenia do etapu po zakończeniu leczenia, 47,3 vs 35,5 ppb, p=0,02, kilku pacjentów otrzymywało zwiększoną dawkę kortykosteroidów Pozostałe punkty końcowe (ESR, CRP, IgE) – brak istotnych statystycznie zmian, p>0,1 Czynność płuc – średnia pre-BD FEV1 była wyższa w trakcie fazy leczenia, 75,5% wartości należytnej FEV1, w porównaniu z okresem przed, wstępnym i po leczeniu, odpowiednio 74,5%, 72,8% i 70,9%, ale wartości nie różniły się istotnie statystycznie, p=0,25 Jakość życia, kontrola choroby, wynik aktywności choroby <ul style="list-style-type: none"> Wyniki AQLQ i BVAS nie wykazały istotnych statystycznie zmian od rozpoczęcia badania do jego zakończenia Średni wynik ACQ był wyższy po zakończeniu leczenia niż w trakcie leczenia, p=0,01 			
<i>Bettiol 2023, BEN</i>		<ul style="list-style-type: none"> Uzyskanie odpowiedzi na leczenie benralizumabem Ocena odpowiedzi mogła być oceniona u 87 pacjentów w 6 miesiącu i u 85 pacjentów w 12 miesiącu, którzy mieli dostępne dane z tego okresu zarówno dla wyniku BVAS i dobowej dawki GKS 			
N=121;			3 mies.	6 mies.	12 mies.
Wyniki po 3, 6 i 12 mies.			n/N (%); [95% CI]	n/N (%; 95% CI)	n/N (%; 95% CI)
	ogółem		58/121 (47,9%); [38,8; 57,2%]	48/87 (55,2%); [44,1%; 65,9%]	45/69 (65,2%); [52,8%; 76,2%]
	ANCA+		4/23 (17,4%); [5,0%; 38,8%]	10/19 (52,6%); [28,9%; 75,6%]	9/13 (69,2%); [38,6%; 90,9%]
	ANCA-		46/87 (52,9%); [41,9%; 63,7%]	30/59 (50,8%); [37,5%; 64,1%]	29/46 (63,0%); [47,5%; 76,8%]
	Wartość p**		<0,01^^	1,00	0,75
	Odpowiedź całkowita (CR) + częściowa (PR)	ogółem	15/121 (12,4%); [7,1%; 19,6%]	25/87 (28,7%); [19,5%; 39,4%]	32/69 (46,4%); [34,3%; 58,8%]

Badanie (źródło)	Punkt końcowy	Wyniki		
Nawrót po odpowiedzi całkowitej	ANCA+	0/23	3/19 (15,8%); [3,4%; 39,6%]	7/13 (53,8%); [25,1%; 80,8%]
	ANCA-	13/87 (14,9%); [8,2%; 24,2%]	19/59 (32,2%); [20,6%; 45,6%]	13/69 (18,8%); [10,4; 30,1]
	ogółem	-	2 (1 astma i neu- rologiczny; 1 ENT)	4 (3 ENT; 1 astma i ENT)
	ANCA+	-	0	0
	ANCA-	-	2	4
<ul style="list-style-type: none"> Pod względem płci, w 3 miesiącu u 64 kobiet wystąpiło 9 (14%) CR i 21 (33%) PR, a u 57 mężczyzn odpowiednio 6 (11%) CR i 22 (39%) PR; w 6 miesiącu u 45 kobiet wyst. 14 (31%) CR i 8 (18%) PR, a u 42 mężczyzn odpowiednio 11 (26%) CR i 15 (36%) PR; w 12 miesiącu u 36 kobiet wyst. 17 (47%) CR i 6 (17%) PR, a u 33 mężczyzn odpowiednio 15 (45%) CR i 7 (21%) PR. W 3 miesiącu częstość CR lub PR była istotnie wyższa u pacjentów ANCA-ujemnych niż u ANCA-dodatnich, p=0,0023. Natomiast w 6 i 12 miesiącu częstość CR lub PR była podobna u pacjentów ANCA-ujemnych i ANCA-dodatnich, odpowiednio p=1,00 i p=0,754. 				
<ul style="list-style-type: none"> Ocena parametrów oddechowych po rozpoczęciu leczenia benralizumabem 				
Ocena parametrów oddechowych w poprzednim miesiącu	Rozpoczęcie BEN (T0)	3 mies. (T3)	6 mies. (T6)	12 mies. (T6)
N chorych	121	121	101	85
≥1 ciężkie zaostrzenie astmy	80 (66,1%)	8 (6,6%)	9 (8,9%)	5 (5,9%)
≥1 ratunkowe podanie OCS	79 (65,3%)	10 (8,3%)	10 (9,9%)	9 (10,6%)
≥1 ratunkowe podanie SABA	63 (52,1%)	12 (9,9%)	6 (5,9%)	3 (3,5%)
≥1 ratunkowe podanie antybiotyku	40 (33,1%)	4 (3,3%)	9 (8,9%)	3 (3,5%)
≥1 przyjęcie na SOR związane z astmą	19 (15,7%)	3 (2,5%)	1 (1,0%)	3 (3,5%)
<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z zaostrzeniami astmy wymagającymi przyjęcia na SOR lub ratunkowego podania OCS, SABA lub antybiotyków zmniejszył się wraz z rozpoczęciem stosowania benralizumabu 				
	Rozpoczęcie BEN, mies. 0, N=121	3 mies., N=121	6 mies., N=101	12 mies., N=85
• BVAS, mediana (IQR)	3,0 (2,0-8,0)	0,0 (0,0-2,0), n=96	0,0 (0,0-2,0), n=87	0,0 (0,0-1,0), n=69
<ul style="list-style-type: none"> Mediana BVAS spadła z wartości 3,0 do 0,0 w 3 miesiącu, a później pozostawała stabilna i w 6 i 12 miesiącu wynosiła 0,0 				
<ul style="list-style-type: none"> Skumulowane manifestacje kliniczne 				
Płucne	114 (94%)	43 (36%)	36 (36%)	33 (39%)
ENT	85 (70%)	54 (45%)	46 (46%)	40 (47%)
Ogólnoustrojowe	44 (36%)	18 (15%)	15 (15%)	12 (14%)
Neuropatia obwodowa	23 (19%)	12 (10%)	11 (11%)	6 (7%)
Sercowe	12 (10%)	7 (6%)	7 (7%)	5 (6%)
Nerkowe	8 (7%)	4 (3%)	6 (6%)	6 (7%)

Badanie (źródło)	Punkt końcowy		Wyniki		
	Żołądkowo-jelitowe	5 (4%)	2 (2%)	0	1 (1%)
	Skórne	4 (3%)	4 (3%)	4 (4%)	0
	<ul style="list-style-type: none"> Odnotowano redukcję odsetka pacjentów z aktywnymi manifestacjami płucnymi, ENT i ogólnoustrojowymi oraz neuropatią obwodową 				
	<ul style="list-style-type: none"> Liczba eozynofili, mediana (IQR) [komórek/μl] 				
	Cała kohorta	535,0 (140,0-1000,0), n=116	0,0 (0,0-4,5), n=99	0,0 (0,0-2,5), n=68	0,0 (0,0-7,5), n=57
	Tylko pacjenci z dostępnym wynikiem dla wszystkich punktów czasowych, n=33	570,0 (410,0-1088,0)	0,0 (0,0-1,3)‡	0,0 (0,0-0,0)‡	0,0 (0,0-10,0)‡
	<ul style="list-style-type: none"> Liczba eozynofili uległa redukcji; wśród chorych z dostępnymi danymi dla wszystkich punktów czasowych wykazano istotne statystycznie zmniejszenie liczby eozynofili w trakcie leczenia benralizumabem, $p < 0,0001$ w teście Dunn's dla par porównań 				
	<ul style="list-style-type: none"> Wartość naleźnej FEV1, mediana (IQR) [%] 				
	Cała kohorta	81,0 (65,0-90,0), n=94	91,0 (75,0-98,0), n=69	94,0 (77,0-99,0), n=68	94,5 (91,3-101,8), n=57
	Tylko pacjenci z dostępnym wynikiem FEV1 dla wszystkich punktów czasowych, n=33	78,0 (65,5-89,0)	92,0 (81,0-97,5)‡	96,0 (80,0-99,5)‡	95,0 (81,0-100,5) ‡
	<ul style="list-style-type: none"> Wartość naleźnej FEV1 uległa zwiększeniu w trakcie leczenia benralizumabem; wśród chorych z dostępnymi danymi dla wszystkich punktów czasowych wykazano istotne statystycznie zwiększenie wartości w porównaniu do wartości początkowej, $p = 0,0001$ w 3 mies., $p < 0,0001$ w 6 i 12 mies., w teście Dunn's dla par porównań 				
	ANCA-dodatni	23/110 (21%)	10/92 (11%)	11/82 (13%)	14/68 (21%)
	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie towarzyszące 				
	GKS	133 (93%)	100/117 (85%)	77 (76%)	53 (62%)
	Dobowa dawka GKS, mediana (IQR) [mg/d]; Cała kohorta	10,0 (5,0-12,5)	5,0 (3,6-8,5)	5,0 (2,5-6,3)	2,5 (0,0-5,0)
	Dobowa dawka GKS, mediana (IQR) [mg/d]; – Tylko pacjenci z dostępnymi danymi dla wszystkich punktów czasowych, n=78	10,0 (5,0-12,5)	5,0 (2,9-8,0); $p < 0,0001$ ‡	5,0 (2,2-5,0); $p < 0,0001$ ‡	2,5 (0,0-5,0); $p < 0,0001$ ‡
	– Pacjenci z PR w różnych punktach czasowych		7,25 (5,0-10,0)	5,0 (5,0-7,5)	5,0 (5,0-5,0)
	Konwencjonalne syntetyczne LMPCh	40 (33%)	31/118 (26%)	27/99 (27%)	18 (21%)
	<ul style="list-style-type: none"> W trakcie leczenia benralizumabem uzyskano redukcję dawki doustnych GKS, zmniejszenie odsetka pacjentów wymagających dodatkowo stosowania GKS; w podgrupie pacjentów z dostępnymi danymi dla wszystkich punktów czasowych wykazano istotną statystycznie redukcję dawki doustnych GKS, $p < 0,0001$ w teście Dunn's dla par porównań Odsetek pacjentów wymagających stos. uległ zmniejszeniu w trakcie terapii BEN 				
	<ul style="list-style-type: none"> Leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego 				
	ICS/LABA	112/115 (97%)	100/118 (85%)	81 (80%)	67/84 (80%)

Badanie (źródło)	Punkt końcowy	Wyniki			
	Terapia wziewna przy zajęciu ENT	72/113 (64%)	62/115 (54%)	54/98 (55%)	39/83 (47%)
	<ul style="list-style-type: none"> Po rozpoczęciu stosowania benralizumabu odsetek pacjentów przyjmujących dodatkowo leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego zmniejszył się 				
Cottu 2023,	Wartość po medianie 23 mies. (IQR: 9-34) leczenia				
BEN N=68;	Odpowiedź całkowita	33/68 (49%)			
Wyniki po medianie 23 mies.	– Czas trwania, mediana (IQR) [mies.]	8 (9-34)			
	– Odpowiedź częściowa	24 (36%)			
	– Brak odpowiedzi	10 (15%)			
	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze stosowanie mepolizumabu było związane z większą częstością pierwotnych niepowodzeń, 26,7% vs 5,4%, p=0,034, i mniejszą częstością wycofania glikokortykosteroidów, 14,8% vs 55,9%, p=0,001 W analizie jednoczynnikowej odsetek całkowitej odpowiedzi był mniejszy u pacjentów z potwierdzonym biopsją zapaleniem naczyń (tj. skóry, mięśni, nerwów i/lub płuc) i/lub dodatnim wynikiem ANCA w chwili rozpoznania EGPA i większy u pacjentów z liczbą eozynofili >300/mm³ na początku leczenia benralizumabem. Częstość przerywania stosowania kortykosteroidów była większa u pacjentów z objawami zależnymi od kortykosteroidów jako wskazaniem do rozpoczęcia leczenia benralizumabem i liczbą eozynofili >300/mm³ na początku leczenia benralizumabem 				
	Zarządzanie leczeniem związane z zastosowaniem benralizumabu				
	– Wycofanie GKS	23/68 (37,7%)			
	– Dawka GKS na końcu FU, mediana (IQR) [mg/d]^	2,5 (0-5)			
	– Wycofanie towarzyszącego leku immunosupresyjnego	4/16 (25,0%)			
	Niepowodzenie benralizumabu				
	Pierwotne niepowodzenie	10 (14,9%)			
	Wtórne niepowodzenie	10 (14,9%)			
	Zaostrzenie zapalenia naczyń	7 (10,6%)			
	Rozpoczęcie innego immunosupresantu	4 (5,9%)			
	Wycofanie BEN na końcu FU	14 (20,9%)			
	Całkowity FU od momentu diagnozy EGPA, mediana (IQR) [lata]	7 (4-14)			
	Całkowity FU po rozpoczęciu BEN, mediana (IQR) [mies.]	23 (12-36)			
	<ul style="list-style-type: none"> Zaostrzenia zapalenia naczyń – 7 pacjentów (11%), były związane z histologicznymi cechami zapalenia naczyń i (lub) dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów w momencie rozpoczęcia leczenia benralizumabem (p=0,004) Zaostrzenia zapalenia naczyń – 7 pacjentów (11%), o medianie czasu trwania wynoszącej 10 miesięcy (IQR: 7–14), u 4 pacjentów z <i>mononeuritis multiplex</i> (mnogie zapalenie pojedynczych nerwów), u 3 z płamicą, u 5 z bólami stawów i mięśni oraz u 1 z ostrą niewydolnością nerek. – W analizie jednoczynnikowej zaostrzenia były związane z zapaleniem naczyń potwierdzonym biopsją w wywiadzie w momencie rozpoznania EGPA i/lub dodatnim wynikiem ANCA na początku leczenia benralizumabem (OR=11,94 [95% CI: 1,23; 116,28]) i dzienną dawką prednizonu >10 mg/dobę na początku leczenia benralizumabem (OR=13,00 [95% CI: 1,34; 126,20]). Odstawienie kortykosteroidów nie wiązało się z zaostrzeniem zapalenia naczyń (p=0,238). Czas do zaostrzenia zapalenia naczyń był krótszy u pacjentów z zapaleniem naczyń potwierdzonym biopsją w chwili rozpoznania EGPA i/lub dodatnim wynikiem ANCA na początku leczenia benralizumabem, zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej. 				

Badanie (źródło)	Punkt końcowy	Wyniki			
		Wartość początkowa	Wartość w 6 mies.	Wartość w 12 mies.	Wartość w 24 mies.
	BVAS, mediana (IQR)	2 (2-4)	0 (0-2)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Dobowa dawka prednizonu, mediana (IQR) [mg/d]	10 (7-16)	6 (5-10)	5 (0-6)	0 (0-5)
	<ul style="list-style-type: none"> U większości pacjentów liczba eozynofili była niewykrywalna podczas obserwacji, a FEV1 pozostawała stabilna 				
<i>Nolasco 2023,</i> BEN N=26, MEP N=23	Remisja kliniczna w 24 mies.	– BEN – 18/26 (69,2%) – MEP – 10/23 (43,5%)		p=0,0882 BEN vs MEP	
		Stabilna remisja od 12 do 24 mies. (n=17)	Brak remisji (n=32)	Wartość p	
	BEN	11 (64,7%)	15 (46,9%)	0,3675	
	MEP 100 mg	5 (29,4%)	15 (46,9%)	0,3607	
	MEP 300 mg	1 (5,9%)	2 (6,3%)	0,9999	
		Remisja w 24 mies. (n=28)	Brak remisji (n=21)	Wartość p	
	BEN	18 (64,3%)	8 (38,1%)	0,0882	
	MEP 100 mg	8 (28,6%)	12 (42,9%)	0,0771	
	MEP 300 mg	2 (7,1%)	1 (4,8%)	0,9999	
		Nawrót u osób uzyskujących remisję po 24 mies. leczenia	– BEN- 6/18 (33,3%) – MEP- 3/10 (30%)		
	<ul style="list-style-type: none"> Mniejsze zużycie OCS i większa liczba eozynofili we krwi na początku badania wiązały się z remisją po 24 miesiącach 				
	Czynność płuc				
	<ul style="list-style-type: none"> Roczna częstość zaostrzeń 				
	Brak zaostrzeń	– BEN – 61,5% – MEP – 60,8%			
	<ul style="list-style-type: none"> Obydwa leki biologiczne wywierały korzystny wpływ na przebieg ciężkiej astmy FEV1 – istotne zwiększenie względem wartości początkowej dla BEN w miesiącach 6, 12 i 24, a dla MEP tylko w 12 mies. (w 24 mies. zmiana NS) FVC% – istotne zwiększenie względem wartości początkowej dla BEN w miesiącach 3, 6, 12 i 24, a dla MEP zmiany NS we wszystkich miesiącach FEV1/FVC% – istotne zwiększenie względem wartości początkowej dla BEN w miesiącach 3, 6, 12 i 24, a dla MEP tylko w 6 mies. (w 12 i 24 mies. zmiany NS) FEF25-75% brak istotnych zmian dla BEN i MEP 				
	Elementy morfotyczne krwi				
	<ul style="list-style-type: none"> MEP – istotna redukcja liczby eozynofili we krwi w każdym punkcie czasowym, p<0,0001, redukcja mediany (IQR) liczby eozynofili [komórek/μl] do 100 (65-117) po 3 mies., 105 (45-125) po 12 mies. i 150 (74-200) po 24 mies.; w trakcie leczenia liczba bazofili pozostawała podobna do wartości początkowej BEN – istotna redukcja liczby eozynofili, mediana 0 komórek/μl (IQR: 0-0), p<0,0001 w każdym punkcie czasowym, i liczby bazofili we krwi po 12 mies., z mediany 70 komórek/μl (IQR: 40,5-92,5) do 0 (0-30), p<0,0001 				

Badanie (źródło)	Punkt końcowy	Wyniki			
	<ul style="list-style-type: none"> Redukcja dawki OCS (doustne kortykosteroidy) o 75% <ul style="list-style-type: none"> – BEN – 76% – MEP – 61,9% 				
		Wartość w 12 mies.		Wartość w 24 mies.	
		BEN	MEP	BEN	MEP
	>0%	21 (84%)	16 (76,2%)	24 (96%)	15 (71,4%)
	≥50%	21 (84%)	15 (71,4%)	25 (96%)	14 (66,7%)
	≥75%	15 (60%)	12 (57,1%)	19 (76%)	13 (61,9%)
	100%	7 (28%)	6 (28,6%)	8 (32%)	5 (23,8%)
	Uzyskanie dawki ≤5 mg/d	25 (100%)	19 (90,4%)	25 (100%)	19 (90,4%)
	Jakiegokolwiek zwiększenie lub brak zmian	4 (16%)	5 (23,8%)	1 (4%)	6 (28,6%)
	<ul style="list-style-type: none"> Istotna redukcja względem wartości początkowej dla BEN i MEP w miesiącach 3, 6, 12, 24 Wyjściowo OCS stosowało 25/26 leczonych BEN i 21/23 leczonych MEP 				
	Redukcja wyniku BVAS				
	<ul style="list-style-type: none"> istotna redukcja względem wartości początkowej dla BEN i MEP w miesiącach 3, 6, 12, 24 				
	Remisja wg kryteriów badań MIRRA/MANDARA (BVAS = 0 i OCS ≤ 4 mg/d)				
		3 mies.	6 mies.	12 mies.	24 mies.
	BEN, N=26	0 (0,0%)	6 (23,1%)	11 (42,3%)	18 (69,2%)
	MEP, N=23	2 (8,7%)	7 (30,4%)	8 (34,8%)	10 (43,5%)
	Remisja wg kryteriów EULAR (BVAS = 0 i OCS ≤ 7,5 mg/d)				
		3 mies.	6 mies.	12 mies.	24 mies.
	BEN, N=26	5 (19,2%)	13 (50,0%)	18 (69,2%)	23 (88,5%)
	MEP, N=23	4 (17,4%)	10 (43,5%)	14 (60,9%)	18 (78,3%)
			Ogółem, N=70	1 rok, N=70	2 lata, N=53
Nanzer 2024, BEN N=70; wyniki po 1 roku i 2 latach	Remisja kliniczna			47/70 (67,1%)	36/53 (67,9%)
	Wolny od nawrotu (<i>relapse free</i>)			47/70 (67,1%)	23/53 (43,3%)
	Wolny od nawrotu astmy (<i>asthma relapse free</i>)			53/70 (75,7%)	30/53 (56,6%)
	Wolny od nawrotu innego niż astmy (<i>no-nasthma relapse free</i>)			61/70 (87,1%)	45/53 (84,9%)
	Najlepsza odpowiedź (<i>super-responder rate</i>)			32/70 (45,7%)	18/53 (34,0%)
	Dawka OCS, średnia (SD)	13,1 (10,5), n=56		2,4 (6,0), p<0,001, n=56	3,6 (6,6), n=41
	>50% redukcja dawki OCS vs wart. początkowa			46/56 (82,1%)	32/41 (78,0%)
	100% redukcja dawki OCS vs wart. początkowa			38/56 (67,9%)	28/41 (68,3%)
	FEV1 [l], średnia (SD)	2,45 (0,95), n=65		2,73 (0,96), n=45	2,78 (1,04), n=23

Badanie (źródło)	Punkt końcowy	Wyniki		
	Wartość należnej FEV1 [%], średnia (SD)	73,9 (18,3)	84,7 (21,1)	85,1 (19,7)
	BVAS >0	54/70 (77,1%)	9/70 (12,9%), p<0,0001	4 (7,5), p<0,0001
	ACQ6, średnia (SD)	1,6 (1,3), n=69	1,1 (1,2), n=51	1,0 (1,1), n=33
	<ul style="list-style-type: none"> • Remisja po 1 roku – 47/70 (67,1%) • Brak remisji po 1 roku – 23/70 (32,9%) • Najlepsza odpowiedź (<i>super-responder</i>) po 1 roku – 32/70 (45,7%) • Brak najlepszej odpowiedzi (<i>non-super-responder</i>) po 1 roku – 38/70 (54,3%) • ACQ6 – istotna statystycznie redukcja wyniku po 12 i 24 miesiącach w stos. do wartości początkowej, p<0,05 • Wartość należnej FEV1 – istotny statystycznie wzrost wartości po 12 i 24 miesiącach w stos. do wartości początkowej, odpowiednio p<0,01 i p<0,05 • Miano anty-MPO – zmniejszenie miana po 12 i 24 miesiącach, ale zmiany nieistotne statystycznie względem wartości początkowej • BVAS – wynik uległ istotnej poprawie po 1 roku i 2 latach względem wartości początkowej, p<0,0001 dla obu porównań 			
Mümmeler 2024; BEN, N=15 chorych leczonych ≥12 mies., wyniki po 12 miesiącach	<ul style="list-style-type: none"> • Zaostrzenia ze strony ukł. oddechowego, u n=15 chorych leczonych ≥12 mies., wart. początkowa vs 12 mies.: 1 vs 0, p<0,01 • ACT, wyniki dostępne u 8/15 chorych, wart. początkowa vs 12 mies.: 18 vs 23, p=0,13 • Dobrze kontrolowana astma (na podst. wyniku ACT), wart. początkowa vs 12 mies.: 2/8 (25%) vs 7/8 (88%) • Dobowa dawka OCS, wart. początkowa vs 12 mies.: 8 vs 2 mg/d, p<0,01 • Całkowite zakończenie OCS, w 12 mies.: 7/15 (46%) • Czynność płuc <ul style="list-style-type: none"> • Wartość należnej FEV1, wart. początkowa vs 12 mies.: 75% vs 82%, p=0,04 • Wartość należnej MEF25-75, wart. początkowa vs 12 mies.: 44% vs 58%, p<0,01 • Wartość należnej FVC, wart. początkowa vs 12 mies.: 90% vs 94%, p=0,07 • Wartość należnej RV, wart. początkowa vs 12 mies.: 141% vs 131%, p=0,07 • Liczba eozynofili w krwi, wart. początkowa vs 12 mies.: 0,12 vs 0,0 g/l, p<0,001 • FeNO, wart. początkowa vs 12 mies.: 57 vs 41 ppb, p=0,31 			
	Punkt końcowy, n=15	Wart. początkowa	12 mies.	Wartość p
	Parametry kliniczne, mediana (IQR)			
	Dawka OCS (ekwiwalent prednizonu) [mg/d]	8 (4-15)	2 (0-5)	0,003⁺
	Zaostrzenia w ciągu poprzednich 12 mies.	1 (0-2)	0 (0-0)	0,007⁺
	ACT, N=8	18 (14-22)	23 (21-25)	0,125 ⁺
	Status kontroli astmy			0,029[#]
	– Dobrze kontrolowana (ACT ≥20)	2	7	
	– Częściowo kontrolowana (ACT 16-19)	4	0	
	– Niekontrolowana (ACT <16)	2	1	
	Ocena czynności płuc, średnia (SD)			
	FEV1 [l]	2,33 (0,73)	2,54 (0,84)	0,039⁺
	Wartość należnej FEV1 [%]	75,0% (16,4)	82,0% (19,7)	0,043⁺
	FVC [l]	3,40 (0,69)	3,56 (0,80)	0,079 ⁺
	Wartość należnej FVC [%]	90,13% (8,67)	94,40% (11,47)	0,069 ⁺
	MEF25-75 [l/s]	1,54 (0,93)	1,89 (1,12)	0,013⁺

Badanie (źródło)	Punkt końcowy	Wyniki	
Wartość należnej MEF25%-75%	44,3% (24,9)	57,7% (29,8)	0,008⁺
RV [l]	2,87 (0,83)	2,69 (0,86)	0,12 ⁺
Wartość należnej RV% [%]	140,9%	130,9% (31,7)	0,07 ⁺
Biomarkery, mediana (IQR)			
Liczba eozynofili we krwi [g/l]	0,12 (0,05-0,34)	0 (0-0)	0,0001⁺
FeNO, N=11 [ppb]	57 (23-150)	41 (20-185)	0,31 ⁺

- W momencie przygotowywania manuskryptu większość pacjentów leczonych benralizumabem w okresie 12 miesięcy, kontynuowała stosowanie tego leku (14/15) – mediana okresu obserwacji wyniosła 51 miesięcy.

* U 9 pacjentów, którzy ukończyli 48 tyg. leczenia;

^ pośród 50 pacjentów kontynuujących benralizumab na końcu okresu obserwacji;

‡ $p < 0,01$ w teście dla porównań wielokrotnych Dunn's dla każdego z punktów czasowych okresu obserwacji (miesiąc 3, 6 i 12) w porównaniu do wartości początkowej (miesiąc 0); do analizy włączono tylko pacjentów z dostępnymi danymi dla wszystkich czterech punktów czasowych;

** test dokładny Fishera dla ANCA+ vs ANCA- w momencie rozpoczęcia benralizumabu;

^^ istotność statystyczna dla $p < 0,017$, zgodnie z poprawką Bonferroniego dla porównań wielokrotnych dla 3 punktów okresu obserwacji;

† sparowany test Wilcoxona;

+ sparowany test t;

test Chi-kwadrat;

EOT – na końcu leczenia (z ang. *end of treatment*);

RV – objętość zalegająca (z ang. *residual volume*).

6.4.2 Remisja kliniczna, odpowiedź na leczenie, nawroty choroby

Remisja kliniczna definiowana była jako brak aktywności choroby (wynik BVAS = 0) i zmniejszenie dawki prednizonu do ≤ 4 mg/d (*Nolasco 2023, Nanzer 2024*). Definicja ta odpowiadała definicji odpowiedzi całkowitej, prezentowanej w badaniach *Bettiol 2023, Cottu 2023*. W związku z tym w niniejszym raporcie rozpatrywane są jako tożsamy punkt końcowy. Ponadto w badaniu *Nolasco 2023* przedstawiono również wyniki remisji klinicznej definiowanej wg kryteriów EULAR: BVAS = 0 i OCS $\leq 7,5$ mg/d. Dodatkowo w badaniu *Nanzer 2024* raportowano najlepszą odpowiedź tzw. „*super-responders*”, def. jako pacjenci w remisji i bez jakichkolwiek istotnych nawrotów (astmy lub pozapłucnych) w ciągu poprzednich 12 miesięcy. W badaniach podawano również dane o częstości nawrotów choroby wśród chorych uzyskujących remisję kliniczną.

Po 12 miesiącach leczenia częstość remisji klinicznej wynosiła od 46,4% (*Bettiol 2023*) do prawie 70% (67,1% i 69,2% odpowiednio *Nanzer 2024* i *Nolasco 2023*). W dłuższym okresie obserwacji, po około 24 miesiącach, odsetki remisji wynosiły 49% (*Cottu 2023*) do 67,9% (*Nanzer 2024*). Uzyskiwane wyniki różniły się między badaniami, na co na pewno miały wpływ różnice populacyjne (badania RWE). Rozpatrując remisję kliniczną wg kryteriów EULAR w badaniu *Nolasco 2023*, które są nieco mniej restrykcyjne, wystąpiła ona u większego odsetkach chorych: 69,2% po 12 mies. i 88,5% po 24 mies. (w porównaniu do odpowiednio 42,3% i 69,2% wg ogólnej definicji).

W badaniu *Cottu 2023* mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej wyniosła 8 miesięcy (IQR: 9-34). U 10 (15%) chorych raportowano brak odpowiedzi – niepowodzenie benralizumabu, pierwotne i wtórne (obydwa dla 10 chorych, 14,9%), zaostrzenie zapalenia naczyń (u 7 chorych, 10,6%) i rozpoczęcie innego immunosupresantu (4, 5,9%).

W badaniu *Nolasco 2023* remisję kliniczną w 24 mies. stwierdzono u 64,3% chorych (brak remisji u 38,1%), przy czym zaznaczono, że stabilna remisja od 12 do 24 mies. występowała u 64,7% pacjentów (na wynik mogły jednak wpłynąć różne liczebności chorych uwzględnione w poszczególnych analizach, odpowiednio N=28 i N=17).

W badaniu *Bettioli 2023* raportowano nawrót po wcześniejszej odpowiedzi całkowitej u 2/25 (8%) pacjentów w 6 miesiącu i 4/32 (12,5%) w 12 miesiącu. Z kolei w badaniu *Nolasco 2023* u 6/18 (33,3%) chorych uzyskujących remisję po 24 mies. leczenia wystąpił nawrót. Natomiast w badaniu *Nanzer 2024* 67,1% chorych z remisją kliniczną po 12 miesiącach byli także wolni od nawrotu choroby, a spośród 67,9% pacjentów z remisją po 2 latach, 43,3% było również wolnych od nawrotu. W tym najlepszą odpowiedź tzw. „super-responders” raportowano u 45,7% i 34,0% pacjentów odpowiednio po 1 roku i 2 latach.

6.4.1 Zaostrzenia choroby i manifestacje kliniczne

W badaniu *BITE* przedstawiono dane dotyczące zaostrzeń EGPA, a w *Cottu 2023* – zaostrzeń zapalenia naczyń, w pozostałych badaniach podano dane dotyczące częstości zaostrzeń astmy (*Bettioli 2023*, *Nolasco 2023*) lub zaostrzeniami ze strony układu oddechowego (*Mümmeler 2024*).

W badaniu *BITE* zaostrzenia EGPA wystąpiły u wszystkich 10 (100%) chorych w różnych momentach badania. Średnia roczna częstość zaostrzeń była istotnie statystycznie niższa ($p=0,008$) w trakcie leczenia (1,5) w porównaniu do etapu przed leczeniem (skryning) i po zakończeniu leczenia (4,6).

W badaniu *Cottu 2023* zaostrzenia zapalenia naczyń raportowano u 7 pacjentów (11%), o medianie czasu trwania wynoszącej 10 miesięcy (IQR: 7–14). Były one związane z histologicznymi cechami zapalenia naczyń i (lub) dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów w momencie rozpoczęcia leczenia benralizumabem. Spośród 7 pacjentów z zaostrzeniami, 4 miało mnogie zapalenie pojedynczych nerwów (*mononeuritis multiplex*), 3 – płamicę, 5 – bóle stawów i mięśni oraz u 1 występowała ostra niewydolność nerek. W analizie jednoczynnikowej wykonanej przez autorów badania zaostrzenia były związane z zapaleniem naczyń potwierdzonym biopsją w wywiadzie w momencie rozpoznania EGPA i/lub dodatnim wynikiem ANCA na początku leczenia benralizumabem (OR=11,94

[95% CI: 1,23; 116,28]) i dzienną dawką prednizonu >10 mg/dobę na początku leczenia benralizumabem (OR=13,00 [95% CI: 1,34; 126,20]). Odstawienie kortykosteroidów nie wiązało się z zaostrzeniem zapalenia naczyń ($p=0,238$). Czas do zaostrzenia zapalenia naczyń był krótszy u pacjentów z zapaleniem naczyń potwierdzonym biopsją w chwili rozpoznania EGPA i/lub dodatnim wynikiem ANCA na początku leczenia benralizumabem, zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej.

Z kolei w badaniu *Bettiol 2023* odsetek pacjentów z zaostrzeniami astmy wymagającymi przyjęcia na SOR lub ratunkowego podania doustnych GKS, SABA lub antybiotyków zmniejszył się wraz z rozpoczęciem stosowania benralizumabu. W momencie rozpoczęcia ≥ 1 ciężkie zaostrzenie astmy i ≥ 1 ratunkowe podanie doustnych GKS miało około 65% chorych, ≥ 1 ratunkowe podanie SABA nieco ponad połowa pacjentów, ≥ 1 ratunkowe podanie antybiotyku około 33% chorych, a ≥ 1 przyjęcie na SOR związane z astmą około 15% pacjentów. Po 12 miesiącach leczenia benralizumabem odsetki pacjentów z tymi zdarzeniami zmniejszyły się do 10% w przypadku ≥ 1 ratunkowego podania doustnych GKS i poniżej 5% dla pozostałych zdarzeń.

W badaniu *Nolasco 2023* podano, że u 61,5% chorych leczonych benralizumabem nie wystąpiły zaostrzenia astmy.

W badaniu *Mümmler 2024* po 12 miesiącach leczenia benralizumabem raportowano istotne statystycznie, $p<0,01$, zmniejszenie częstości zaostrzeń ze strony układu oddechowego: mediana na początku 1 (IQR: 0-1) vs w 12 miesiącu 0 (IQR: 0-0).

6.4.2 Leczenie towarzyszące i zużycie doustnych GKS

W analizowanych badaniach uczestniczyli chorzy z niekontrolowanymi objawami choroby mimo stosowania doustnych leków GKS. Ogółem w trakcie leczenia benralizumabem w badaniach uzyskano istotną redukcję dobowej dawki doustnych GKS, a u niektórych chorych udało się całkowicie odstawić GKS bez pogorszenia stanu pacjenta.

W badaniu *Nanzer 2020* w wyniku leczenia benralizumabem mediana dawki doustnych GKS zmniejszyła się z 15 mg/d (IQR: 10-20) do 5 mg/d (IQR: 5-10) i 5 mg/d (1-6,5) odpowiednio w 24 i 48 tyg., zmiana była istotna statystycznie: $p=0,0018$. Mediana redukcji dawki prednizonu wyniosła 50% w 24 tyg. i 65% w 48 tyg., odpowiednio 73% i 89% chorych uzyskało medianę redukcji dawki o $\geq 50\%$.

Również w badaniu *BITE* mediana dobowej dawki doustnych GKS (prednizon) wynosiła 15 (IQR: 10-15) w momencie rozpoczynania leczenia benralizumabem, i uległa redukcji do 2 (IQR: 0-13) na końcu

leczenia. Oszacowana w modelu regresji liniowej zmiana średniej geometrycznej dawki dobowej GKS była istotna statystycznie – zmiana z 11,6 mg/d do 6,3 mg/d w trakcie leczenia, $p=0,02$ i do 5,3 mg/d na końcu leczenia benralizumabem, $p=0,01$. Stosowanie dawki ≥ 5 mg prednizonu było częstsze przed leczeniem BEN vs w trakcie leczenia [OR=4,2 (SE: 0,81), $p=0,08$] i vs po zakończeniu leczenia [OR=5,9 (SE: 0,93), $p=0,06$] (model regresji liniowej). Stosowanie dawki ≥ 20 mg prednizonu było częstsze po leczeniu BEN vs przed leczeniem i vs w trakcie leczenia. Wyniki pokazują, że minimalne zużycie zostało zmniejszone w fazie leczenia BEN i po leczeniu w porównaniu z fazą przed, ale wyższe zużycie prednizonu w rzeczywistości wzrosło po zakończeniu fazy leczenia, gdy pacjenci zaprzestali leczenia benralizumabem. W momencie zakończenia leczenia 80% chorych stosowało dawkę < 5 mg/d, 50% uzyskało całkowite wycofanie prednizonu, a 30% nie uzyskało zmniejszenia dawki.

W badaniu *Bettiol 2023* w momencie rozpoczęcia leczenia benralizumabem 93% chorych stosowało GKS, odsetek chorych zmniejszył się do 62% w 12 miesiącu terapii BEN. Mediana dobowej dawki GKS uległa redukcji z 10,0 mg/d (IQR: 5,0-12,5) do 2,5 mg/d (IQR: 0,0-5,0) w 12 mies. W analizie danych uwzględniającej tylko wyniki od pacjentów z dostępnymi danymi dla wszystkich punktów czasowych (3, 6 i 12 mies.) wykazano istotne statystycznie zmniejszenie dobowej dawki GKS, $p<0,0001$. Ponadto konwencjonalne syntetyczne LMPCh w momencie rozpoczęcia BEN stosowało 33% pacjentów i po 12 miesiącach leczenia odsetek ten zmniejszył się do 21%. Po rozpoczęciu stosowania benralizumabu również odsetek pacjentów przyjmujących dodatkowo leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego zmniejszył się: ICS/LABA z 97% do 80% w 12 mies., terapia wziewna przy zajęciu ENT z 64% do 47% w 12 mies.

Autorzy badania *Bettiol 2023* zaznaczyli, że w badaniu u większości pacjentów benralizumab był stosowany jako dodatkowy lek do doustnych GKS i LMPCh, i wkład leków towarzyszących na uzyskane wyniki nie może być pominięty. Ale w trakcie kontynuacji terapii benralizumabem zaobserwowano zmniejszenie zużycia GKS i LMPCh równoległe ze zmniejszeniem potrzeby terapii wziewnej stosowanej w związku z objawami ze strony układu oddechowego i ENT.

W badaniu *Cottu 2023* mediana dobowej dawki prednizonu zmniejszyła się z 10 mg/d (IQR: 7-16) do 0 (IQR: 0-5) w 24 miesiącu. Po medianie 23 mies. leczenia benralizumabem u 37,7% chorych (23/68) udało się wycofać GKS. Mediana dawki GKS na końcu okresu obserwacji wyniosła 2,5 mg/d (IQR: 0-5). Dodatkowo u 25,0% chorych (4/16) udało się wycofać stosowany dodatkowo lek immunosupresyjny.

W badaniu *Nolasco 2023* stwierdzono istotną redukcję dawki doustnych GKS w miesiącach 3, 6, 12, 24. Wyjściowo doustne GKS stosowało 25/26 leczonych benralizumabem. Całkowite wycofanie doustnych

GKS w 12 mies. uzyskało 28% chorych i 32% w 24 mies., redukcję dawki o $\geq 75\%$ raportowano u 60% w 12 mies. i 76% w 24 mies. Uzyskanie dawki ≤ 5 mg/d było możliwe u wszystkich chorych, zarówno w 12 i 24 miesiącu. Jakiegokolwiek zwiększenie lub brak zmian raportowano u 16% po 12 mies., ale już tylko u 4% w 24 miesiącu. Ogółem jakiegokolwiek redukcję dawki ($>0\%$) uzyskało 84% chorych w 12 mies. i 96% w 24 miesiącu.

W badaniu *Nanzer 2024* średnia dawka doustnych GKS zmniejszyła się z 13,1 mg/d (10,5) do 2,4 mg/d (SD: 6,0) po roku i 3,6 mg/d (SD: 6,6) po 2 latach. $>50\%$ redukcję dawki doustnych GKS względem wartości początkowej uzyskano u 82,1% chorych po roku i 78,0% chorych po 2 latach, a 100% redukcję odpowiednio u 67,9% i 68,3% chorych.

W badaniu *Mümmeler 2024* uzyskano istotną statystycznie redukcję mediany dawki doustnych GKS, z 8 mg/d (IQR: 4-15) do 2 mg/d (IQR: 0-5) w 12 mies., $p=0,003$. Całkowite zakończenie doustnych GKS w 12 miesiącu leczenia benralizumabem uzyskano u 46% chorych (7/15).

6.4.3 Biomarkery stanu zapalnego i aktywności choroby

Hipereozynofilia (zwiększona liczba eozynofili w krwi) jest cechą charakterystyczną i biomarkerem stanu zapalnego u chorych na EGPA. W analizowanych badaniach w wyniku leczenia benralizumabem zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby eozynofili w krwi, przeważnie całkowite.

W badaniu *Nanzer 2020* raportowano całkowitą redukcję eozynofili z krwi. Również w *Nolasco 2023* w trakcie leczenia mediana liczby eozynofili wynosiła 0 komórek/ μl (IQR: 0-0), $p<0,0001$ w każdym punkcie czasowym. W badaniu *BITE* liczba eozynofili zmniejszyła się istotnie pomiędzy etapem przed leczeniem BEN vs w trakcie leczenia, średnia geometryczna 265 vs 1,1 komórek/ μl , $p<0,0001$. Liczba eozynofili uległa redukcji również w badaniu *Bettiol 2023*; wśród chorych z dostępnymi danymi dla wszystkich punktów czasowych wykazano istotne statystycznie zmniejszenie liczby eozynofili w trakcie leczenia benralizumabem, z mediany 570,0 komórek/ μl (IQR: 410,0-1088,0) do 0,0 komórek/ μl (IQR: 0,0-10,0) w 12 mies., $p<0,0001$ (test Dunn's dla par porównań). W *Mümmeler 2024* mediana liczby eozynofili w krwi zmniejszyła się z 0,12 komórek/l (IQR: 0,05-0,34) do 0 komórek/l (IQR: 0-0) w 12 mies. W badaniu *Cottu 2023* podano, że u większości pacjentów liczba eozynofili była niewykrywalna podczas obserwacji.

W przypadku innych markerów stanu zapalnego nie wykazano istotnych statystycznie zmian wartości w trakcie leczenia – liczba białych krwinek w krwi, CRP, troponina T, kreatynina w badaniu *Nanzer 2020*, ESR, CRP, IgE w badaniu *BITE*. Natomiast w badaniu *Nolasco 2023* raportowano istotną redukcję liczby bazofili w krwi po 12 mies., z mediany 70 komórek/ μl (IQR: 40,5-92,5) do 0 (IQR: 0-30), $p<0,0001$.

6.4.4 Ocena czynności płuc

W badaniach ocenę czynności płuc wykonywano za pomocą oceny zmian wartości parametrów spirometrycznych (FEV1, FVC, FEF, MEF, RV) oraz zmian zawartości FeNO w wydychanym powietrzu.

W przypadku badania *Nanzer 2020* nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian wartości parametrów spirometrycznych w trakcie leczenia (ocena zmian wartości FEV1). Również w badaniu *BITE* nie wykazano statystycznie znamiennych różnic na poszczególnych etapach badania – co prawda średnia wartość należącej FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela była wyższa w trakcie fazy leczenia benralizumabem w porównaniu z okresem przed leczeniem (skryning), etapem leczenia wstępnego i etapem wypłukiwania po leczeniu, ale uzyskane wartości nie różniły się istotnie statystycznie, $p=0,25$.

Natomiast w badaniach *Bettiol 2023*, *Cottu 2023*, *Mümmeler 2024* wykazano korzystny i istotny statystycznie wpływ leczenia benralizumabem na czynność płuc.

W badaniu *Bettiol 2023* wartość należącej FEV1 uległa zwiększeniu w trakcie leczenia benralizumabem; wśród chorych z dostępnymi danymi dla wszystkich punktów czasowych wykazano istotne statystycznie zwiększenie wartości w porównaniu do wartości początkowej o medianie 78,0%, vs mediana 92,0% w 3 mies., $p=0,0001$, mediana 96,0% w 6 mies. i mediana 95,0% 12 mies., $p<0,0001$ dla 6 i 12 mies. (test Dunn's dla par porównań).

Również w badaniu *Cottu 2023* wykazano korzystny wpływ leczenia benralizumabem na przebieg ciężkiej astmy. W analizie parametrów FEV1, FVC% i FEV1/FVC% wykazano istotne statystycznie zwiększenie względem wartości początkowej w kolejnych miesiącach leczenia, aż do 12 i 24 miesiąca. Średnia wartość FEV1 wzrosła z 2,45 l do 2,73 l po roku i 2,78 l po 2 latach leczenia benralizumabem, a średnia wartość należącej FEV1 zwiększyła się z 73,9% do 84,7% po roku i 85,1% po 2 latach. W przypadku oceny FEF25-75% nie obserwowano istotnych zmian.

Również w badaniu *Mümmeler 2024* odnotowano istotną statystycznie poprawę niektórych z analizowanych parametrów spirometrycznych – wykazano istotne statystycznie zwiększenie wartości należącej FEV1 (z 75% do 82% w 12 mies., $p=0,04$) i wartości należącej MEF25-75 (z 44% do 58% w 12 mies., $p<0,01$). W przypadku oceny wartości FVC i RV nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w czasie.

Wyniki obserwowane po 12 miesiącach leczenia benralizumabem w badaniu *Cottu 2023* i *Mümmeler 2024* były podobnej wielkości – wartość należącej FEV1 wynosiła odpowiednio 84,7% i 82,0%, a całkowita wartość FEV1 2,73 l i 2,54 l.

Wzrost FeNO w wydychanym powietrzu świadczy o zwiększonym stanie zapalnym dróg oddechowych, a więc o pogorszeniu się stanu pacjenta. Wyniki tego parametru oceniano tylko w badaniach *Nanzer 2020*, *BITE* i *Mümmeler 2024*, nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w trakcie leczenia. W badaniu *BITE* nie wykazano istotnych zmian od momentu rozpoczęcia leczenia benralizumabem do jego zakończenia (51,9 vs 47,3 ppb, $p=0,47$), ale wystąpiła istotna redukcja od etapu leczenia do etapu po zakończeniu leczenia benralizumabem (47,3 vs 35,5 ppb, $p=0,02$), kilku pacjentów otrzymywało zwiększoną dawkę kortykosteroidów.

6.4.5 Parametry oceny jakości życia i aktywności choroby

Aktywność choroby EGPA oceniano za pomocą narzędzia BVAS, w którym wyższe wyniki świadczą o większym nasileniu/ciężkości choroby. Wykonywano również ocenę kontroli astmy za pomocą kwestionariusza ACQ/ACQ-6 – również w tym przypadku wyższe wyniki świadczą o braku kontroli astmy; oraz ACT, gdzie z kolei niższy wynik oznacza mniejszą kontrolę astmy. Ocenę jakości życia związanej z astmą wykonywano za pomocą kwestionariusza AQLQ, w którym zmniejszenie wyniku oznacza pogorszenie stanu pacjenta. Oceniano również wpływ objawów zatokowo-nosowych na jakość życia za pomocą testu SNOT-22, w którym wyższe wyniki świadczą o gorszej HRQoL.

W badaniu *Nanzer 2020* stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie aktywności choroby – średni wynik BVAS zmniejszył się z 7,91 (SD: 3,27) na początku badania do 3,45 (SD: 2,52) w 48 tygodniu, $p=0,0001$ i do 3,44 (SD: 2,99) w 48 tyg., $p=0,0007$. Z kolei w dłuższym okresie obserwacji, po 24 miesiącach leczenia benralizumabem w badaniu *Cottu 2023* stwierdzono całkowity zanik aktywności choroby – mediana wyniku BVAS zmniejszyła się z 2 (IQR: 2-4) na początku badania do 0 (IQR: 0-0) w 12 i 24 miesiącu leczenia. W badaniu *Nolasco 2023* raportowano istotną redukcję wyniku BVAS względem wartości początkowej w miesiącach 3, 6, 12, 24. Również w badaniu *Nanzer 2024* wynik BVAS uległ istotnej poprawie po 1 roku i 2 latach względem wartości początkowej, $p<0,0001$ dla obu porównań. Na początku badania 54/70 (77,1%) miało chorobę aktywną (BVAS >0), a odsetek ten zmniejszył się po roku leczenia do 12,9% (9/70) i do 7,5% (4/53) po 2 latach. W badaniu *Bettiol 2023* mediana wyniku BVAS zmniejszyła się z wartości 3,0 (IQR: 2,0-8,0) do 0,0 (IQR: 0,0-2,0) w 3 miesiącu, a później pozostawała stabilna i w 6 i 12 miesiącu wynosiła 0,0 (IQR: odpowiednio 0,0-2,0 i 0,0-1,0). Natomiast w badaniu *BITE* nie wykazano istotnych statystycznie zmian wyniku BVAS od rozpoczęcia badania do jego zakończenia.

W badaniach *Nanzer 2020* i *Nanzer 2024* w wyniku leczenia benralizumabem wykazano istotną poprawę kontroli astmy. Wykazano istotną statystycznie redukcję średniego wyniku kwestionariusza ACQ po 48 tygodniach (ok 11,2 mies.) *Nanzer 2020*, $p=0,012$; z 2,13 (SD: 0,98) na początku badania do 1,03 (SD:

0,71) w 48 tyg.; a w *Nanzer 2024* kwestionariusza ACQ6 po 12 i 24 miesiącach w stos. do wartości początkowej, $p < 0,05$; z 1,6 (SD: 1,3) na początku badania do 1,1 (SD: 1,2) po roku i 1,0 (SD: 1,1) po 2 latach. Z kolei w badaniu *BITE* podano informację, że średni wynik ACQ był istotnie wyższy po zakończeniu leczenia benralizumabem niż w trakcie leczenia, $p = 0,01$ – co świadczy o tym, że zaprzestanie stosowania tego leku skutkowało pogorszeniem kontroli astmy.

Ocenę kontroli astmy za pomocą testu ACT wykonywano w badaniu *Mümmeler 2024* [wyniki dostępne u 8/15 chorych]. W trakcie leczenia benralizumabem zaobserwowana zmiana mediany wyniku (z 18, IQR: 14-22 na początku badania, do 23, IQR: 21-25 w 12 mies.) nie była istotna statystycznie. Jednak w przypadku analizy odsetka chorych uzyskujących dobrze kontrolowaną astmę ($ACT \geq 20$), częściowo kontrolowaną astmę ($ACT 16-19$) lub brak kontroli astmy ($ACT < 16$), wykazano, że po 12 miesiącach leczenia benralizumabem istotnie więcej chorych uzyskało kontrolę astmy, $p = 0,029$.

W badaniu *Nanzer 2020* w trakcie leczenia benralizumabem stwierdzono poprawę jakości życia związanej z astmą. Średni wynik AQLQ istotnie statystycznie zwiększył się z 4,15 (SD: 1,41) na początku badania do 4,96 (SD: 1,63) w 24 tyg., $p = 0,13$ i do 5,5 (SD: 1,27) w 48 tyg., $p = 0,013$. Z kolei w badaniu *BITE* wynik AQLQ nie wykazał istotnych statystycznie zmian od rozpoczęcia badania do jego zakończenia.

Ocenę wpływu leku na zmniejszenie manifestacji zatokowo-nosowych za pomocą kwestionariusza SNOT-22 wykonywano tylko w badaniu *Nanzer 2020*, w którym wykazano istotną poprawę w wyniku leczenia benralizumabem. Średni wynik SNOT-22 zmniejszył się z początkowego 5,7 (SD: 20,8) do 35 (SD: 20,7) w 24 tyg., $p = 0,005$, i 20,9 (SD: 12,5) w 48 tyg., $p = 0,004$.

Ogółem w badaniu *Nanzer 2020* obserwowano istotnie lepszą kontrolę choroby w wyniku leczenia benralizumabem.

Ponadto w badaniu *Bettiol 2023* oceniano manifestacje kliniczne związane z EGPA. Odnotowano redukcję odsetka pacjentów z aktywnymi manifestacjami płucnymi, ENT i ogólnoustrojowymi oraz neuropatią obwodową.

6.4.6 Dodatkowe analizy na podstawie pojedynczych badań

6.4.6.1 Ocena skuteczności na poszczególnych etapach badania *BITE*

Tabela 79. Ocena skuteczności na poszczególnych etapach badania *BITE**.

Punkty końcowe	Skryning (<i>pre</i>)	Faza wstępna (<i>wash-in</i>)	Faza leczenia (<i>treatment</i>)	Faza wyplukiwania (<i>post</i>)
Dawka prednizonu, średnia geometryczna (95% CI) [mg]	11,6 (6,4; 20,5)	13,4 (3,9; 40,8)	6,3 (3,6; 10,6)	5,3 (2,6; 9,85)
Całkowita liczba eozynofiliów, średnia geometryczna (95% CI) [komórek/ μ l]	265 (81; 863)	0,04 (-0,8; 4,8)	1,1 (-0,2; 4,7)	7,0 (1,5; 24,2)
FEV1, średnia (95% CI) [% należnej]	74,5 (61,6; 87,4)	72,8 (56,8; 88,7)	75,5 (62,9; 88,1)	70,9 (57,9; 83,9)
FeNO, średnia geometryczna (95% CI) [ppb]	51,9 (33,8; 79,8)	57,8 (31,6; 105,6)	47,3 (31,8; 70,4)	35,5 (23,1; 54,4)
Wynik AQLQ, średnia (95% CI) [pkt]	4,9 (3,8; 5,9)	5,1 (4,0; 6,3)	5,1 (4,1; 6,2)	5,0 (3,9; 6,1)
ESR, średnia geometryczna (95% CI) [mm/h]	7,2 (3,8; 13,7)	5,4 (2,4; 12,3)	5,7 (3,2; 10,5)	5,5 (2,9; 10,3)
CRP, średnia geometryczna (95% CI) [mg/l]	1,7 (0,8; 3,4)	0,9 (0,3; 3,0)	1,6 (0,8; 2,9)	2,1 (1,0; 4,3)
IgE, średnia geometryczna (95% CI) [1000 U/l]	126 (69; 231)	116 (61; 223)	127 (70; 229)	127 (70; 232)
Wynik ACQ, średnia geometryczna (95% CI) [pkt]	2,5 (1,7; 3,5)	2,7 (1,8; 4,1)	2,3 (1,6; 3,3)	2,7 (1,9; 3,8)

* analiza statystyczna wykonana liniowym modelem mieszanym, uwzględniającym korelację powtarzanych pomiarów u pacjentów.

W badaniu *BITE* mediana dawki prednizonu zmniejszyła z 15 mg na początku leczenia (IQR: 10-15) do 2 mg na koniec leczenia (IQR: 0-13). Analiza statystyczna za pomocą liniowego modelu zmniejszenie zużycia prednizonu w trakcie leczenia benralizumabem, średnia geometryczna dobowej dawki prednizonu w trakcie skryningu wyniosła 11,6 mg/d w porównaniu do 6,3 mg/d w trakcie leczenia ($p = 0,02$) i 5,3 mg/d w trakcie wyplukiwania ($p=0,01$). Podobnie modele regresji logistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo stosowania dawki prednizonu ≥ 5 mg było wyższe w fazie przed leczeniem w porównaniu do etapu leczenia (OR=4,2, SE=0,81, $p=0,08$) i w porównaniu z wyplukiwaniem po leczeniu (OR=5,9, SE=0,93, $p = 0,06$). Prawdopodobieństwo stosowania dawki ≥ 20 mg były wyższe w okresie po leczeniu w porównaniu z okresem poprzedzającym (OR=4,6, SE=0,79, $p=0,06$) i w porównaniu z leczeniem (OR=3,6, SE=0,64, $p=0,05$). Wyniki te pokazują, że minimalne stosowanie zostało zmniejszone w fazie leczenia i fazie po leczeniu w porównaniu z fazą przed leczeniem, ale wyższe wykorzystanie w rzeczywistości wzrosło po zakończeniu fazy leczenia, gdy pacjenci zaprzestali leczenia benralizumabem. Ośmiu z 10 pacjentów osiągnęło minimalną dawkę doustnych steroidów wynoszącą < 5 mg na dobę, a pięciu

osiągnęło dawkę 0 mg. Trzem pacjentom nie udało się uzyskać zmniejszenia dawki kortykosteroidów na koniec leczenia w porównaniu z wartością wyjściową.

Zgodnie z oczekiwaniami liczba eozynofików zmniejszyła się podczas leczenia benralizumabem pomiędzy fazą leczenia wstępnego a fazą leczenia (średnia geometryczna zmniejszyła się z 265 podczas skryningu do 1,1 komórek/ μ l w fazie leczenia, zmiana była istotna statystycznie: $p < 0,0001$). Wartość FeNO nie uległa istotnej zmianie od wartości początkowej do końca leczenia (średnia geometryczna odpowiednio 51,9 vs 47,3 ppb, $p = 0,47$), ale uległa istotnemu zmniejszeniu spadło w fazie wyplukiwania po leczeniu względem fazy leczenia (średnia geometryczna zmniejszyła się z 47,3 do 35,5 ppb, $p = 0,02$), podczas gdy niektórzy pacjenci otrzymywali zwiększoną dawkę kortykosteroidów. Inne wyniki (ESR, CRP, IgE) nie wykazały istotnych różnic pomiędzy kolejnymi etapami badania *BITE* ($p > 0,1$ dla wszystkich par porównań pomiędzy poszczególnymi etapami).

Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela była najwyższa w fazie leczenia (75,5% wartości należnej) w porównaniu ze średnimi z etapu skryningu, fazy wstępnej i etapu wyplukiwania po leczeniu (odpowiednio 74,5%, 72,8% i 70,9% wartości należnej), ale wyniki nie różniły się istotnie między sobą ($p = 0,25$).

Parametry oceny jakości życia, kontrola choroby i wyniki aktywności choroby, oceniane za pomocą kwestionariuszy AQLQ i BVAS nie wykazały znamienych statystycznie różnic w trakcie leczenia benralizumabem od początku badania do jego końca. Średni wynik ACQ był istotnie wyższy w fazie wyplukiwania po leczeniu niż w fazie leczenia ($p = 0,01$), wskazując na pogorszenie kontroli objawów astmy po zaprzestaniu stosowania benralizumabu.

Tabela 80. Ocena częstości zaostrzeń na poszczególnych etapach badania *BITE*.

Zaostrzenia	Skryning (Wizyty-4 do 0)	Faza wstępna (+4 tyg. po Wizycie 0)	Faza leczenia (EOW 4 – 4 tyg. po 5. iniekcji BEN, ok. 24 tyg.)	Faza wyplukiwania (+4 tyg. po 5. iniekcji BEN)
Całkowita liczba zaostrzeń	3	1	8	9
– Klatka piersiowa	3	1	8	5
– Zatoki	1		1	2
– Skóra			2	0
– Neuropatia	1		1	1
– Brzuch			1	1
– Słuch (szumy uszne)			0	1
– Ogólnoustrojowe (zmęczenie)	2		0	2

Zaostrzenia	Skryning (Wizyty-4 do 0)	Faza wstępna (+4 tyg. po Wizycie 0)	Faza leczenia (EOW 4 – 4 tyg. po 5. iniekcji BEN, ok. 24 tyg.)	Faza wyłukiwania (+4 tyg. po 5. iniekcji BEN)
Roczna częstość zaostrzeń, średnia	5,2, p=0,19	1,3	1,5	4,3, p=0,03

U wszystkich 10 pacjentów badania *BITE* wystąpiło zaostrzenie EGPA w różnych punktach czasowych badania. Średni roczny współczynnik zaostrzeń w tej grupie był niższy w fazie leczenia (1,5) w porównaniu [łącznie] z etapem skryningu i fazą wyłukiwania po leczeniu (4,6; p=0,008). Rodzaje zaostrzeń w obu grupach były różne, przy czym najczęściej obserwowano objawy ze strony klatki piersiowej.

6.4.6.2 Analiza w podgrupach badania *Cottu 2023*, w zależności od wcześniejszego stosowania (lub nie) mepolizumabu

Tabela 81. Ocena odpowiedzi na leczenie benralizumabem, w zależności od wcześniejszego stosowania (lub nie) mepolizumabu; badanie *Cottu 2023*.

Punkt końcowy	Ogółem, N=68	Podgrupa bez wcześniejszego MEP, N=37	Podgrupa po MEP, N=31	Wartość p
Odpowiedź na benralizumab				
Całkowita odpowiedź	33 (49,3%)	22 (59,5%)	11 (36,7%)	0,087
Częściowa odpowiedź	24 (35,8%)	13 (35,1%)	11 (36,7%)	1,000
Odpowiedź ogółem	57 (85,0%)	35 (94,6%)	22 (73,3%)	0,034
Zarządzanie leczeniem związanym z benralizumabem				
Wycofanie GKS	23 (37,7%)	19 (55,9%)	4 (14,8%)	0,001
Dawka GKS na końcu FU, mediana (IQR) [mg/d]	2,5 (0-5)	0 (0-4)	5 (0-8,5)	0,011
Odstawienie leku immunosupresyjnego (N=16)	4 (25,0%)	1 (14,3%)	3 (33,3%)	0,585
Niepowodzenie benralizumabu				
Pierwotne niepowodzenie	10 (14,9%)	2 (5,4%)	8 (26,7%)	0,034
Wtórne niepowodzenie	10 (14,9%)	8 (21,6%)	2 (6,7%)	0,166
Zaostrzenie zapalenia naczyń	7 (10,6%)	5 (13,9%)	2 (6,7%)	0,442
Rozpoczęcie innego immunosupresantu	4 (5,9%)	1 (2,7%)	3 (9,7%)	0,324
Wycofanie BEN na końcu FU				
Całkowity FU od momentu diagnozy EGPA, mediana (IQR) [lata]	7 (4-14)	7 (4-14)	8 (4-13)	0,762
Całkowity FU po rozpoczęciu BEN, mediana (IQR) [mies.]	23 (12-36)	29 (16-40)	18 (12-31)	0,119

W badaniu *Cottu 2023* wykazano, że wcześniejsze leczenie mepolizumabem wiązało się z większą liczbą niepowodzeń pierwotnych (26,7% vs 5,4%, OR=3,36 [95% CI: 1,23; 32,76]), dłuższym czasem do uzyskania całkowitej odpowiedzi (HR=0,44 [95% CI: 0,21; 0,93]), mniejszą częstością wycofania glikokortykosteroidów (14,8% vs 55,9%, OR=0,14 [95% CI: 0,04; 0,48]) i większą dawką dobową prednizonu podczas ostatniej wizyty kontrolnej (5 vs 0 mg/d, p=0,011). Czas do odstawienia GKS był również dłuższy u pacjentów, którzy w momencie rozpoczynania leczenia benralizumabem otrzymywali wcześniej mepolizumab lub jednocześnie otrzymywali leki immunosupresyjne. W przypadku pacjentów, u których w okresie obserwacji wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie astmy, znacznie częściej stosowano wcześniejsze leczenie mepolizumabem.

Tabela 82. Różnice w aktywności choroby na podstawie zmian wyniku BVAS, dobowej dawki prednizonu, wartości naleźnej FEV1, liczby eozynofili oraz odsetka pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem astmy w okresie obserwacji, w populacji pacjentów z EGPA leczonych benralizumabem, w zależności od wcześniejszego stosowania (lub nie) mepolizumabu; badanie *Cottu 2023*.

Pkt końcowy	Wcześniejsze stos. MEP	M0		M3		M6		M12		M18		M24	
		Wartość	Wartość	p (vs M0)	Wartość	p (vs M0)	Wartość	p (vs M0)	Wartość	p (vs M0)	Wartość	p (vs M0)	
BVAS, mediana (IQR)	N	67	46		51		39		23		26		
	Ogółem	2 (2-4)	0 (0-2)	<0,001	0 (0-2)	<0,001	0 (0-0)	<0,001	0 (0-0)	<0,001	0 (0-0)	<0,001	
	Po MEP	4 (2-4)	1 (0-2)	<0,001	0 (0-2)	<0,001	0 (0-1,5)	<0,001	0 (0-0)	0,001	0 (0-2)	0,001	
	Bez MEP	2 (2-4)	0 (0-0)	<0,001	0 (0-2)	<0,001	0 (0-0)	0,002	0 (0-0)	0,035	0 (0-0)	0,009	
Dawka prednizonu, mediana (IQR) [mg/d]	N	65	47		52		40		24		26		
	Ogółem	10,0 (6,8-16,3)	7,5 (5,0-12,5)	<0,001	6,0 (5,0-10,0)	<0,001	5,0 (0,0-5,5)	<0,001	3,5 (0,0-5,0)	<0,001	0,0 (0,0-5,0)	<0,001	
	Po MEP	10,0 (5,5-17,5)	5,5 (5,0-12,5)	0,003	5,0 (1,3-10,0)	<0,001	2,8 (0,0-5,0)	<0,001	0,0 (0,0-4,0)	0,002	0,0 (0,0-5,0)	<0,001	
	Bez MEP	10,0 (8,5-16,3)	9,0 (7,0-12,5)	0,026	7,8 (5,0-10,0)	0,126	5,0 (4,0-7,0)	0,004	5,0 (3,0-6,0)	0,011	2,5 (0,0-5,0)	0,012	
Wartość naleźnej FEV1, mediana (IQR) [%]	N	46	16		24		20		8		15		
	Ogółem	74 (64-93)	78 (74-92)	0,178	68 (55-90)	0,377	93 (67-104)	0,004	83 (75-92)	0,123	75 (67-84)	0,670	
	Po MEP	82 (71-97)	78 (75-95)	0,878	77 (68-93)	0,385	95 (87-107)	0,025	NA	NA	77 (71-97)	0,610	
	Bez MEP	70 (55-85)	77 (65-88)	0,063	57 (44-76)	0,700	81 (61-99)	0,065	78 (74-93)	0,234	74 (66-81)	0,944	
Liczba eozynofili, mediana (IQR) [kom/ μ l]	N	58	37		40		22		10		21		
	Ogółem	310 (70-690)	0 (0-3)	<0,001	0 (0-0)	<0,001	0 (0-0)	0,001	0 (0-0)	0,008	0 (0-0)	0,003	
	Po MEP	600 (360-1140)	0 (0-10)	<0,001	0 (0-10)	0,006	0 (0-5)	0,021	0 (0-250)	0,125	0 (0-0)	0,011	
	Bez MEP	1140	0 (0-3)	0,005	0 (0-0)	0,002	0 (0-0)	0,012	0 (0-0)	0,043	0 (0-0)	NA	

Pkt końcowy	Wcześniejsze stos. MEP	M0		M3		M6		M12		M18		M24	
		Wartość	Wartość	p (vs M0)	Wartość	p (vs M0)	Wartość	p (vs M0)	Wartość	p (vs M0)	Wartość	p (vs M0)	
Liczba pacjentów z ≥1 zaostrzeniem, mediana (IQR) [n, %]	N	81 (15-155)	68		68		68		68		68		
	Ogółem	/	9 (13,2%)	/	15 (22,1%)	0,031	17 (25,0%)	0,008	18 (26,5%)	0,004	21 (30,9%)	0,001	
	Po MEP	/	4 (10,8%)	/	5 (13,5%)	1,000	6 (16,2%)	0,500	6 (16,2%)	0,500	7 (18,9%)	0,250	
	Bez MEP	/	5 (16,1%)	/	10 (32,3%)	0,063	11 (35,5%)	0,031	12 (38,7%)	0,016	14 (45,2%)	0,004	

M0, M3, M6, M12, M18, M24 – miesiące 0, 3, 6, 12, 18, 24.

Tabela 83. Ocena czynników związanych z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie lub niepowodzeniem benralizumabu (jednoczynnikowa analiza regresji logistycznej); badanie *Cottu 2023*.

Oceniany parametr	Odpowiedź całkowita		Odpowiedź częściowa		Wycofanie GKS		Niepowodzenie pierwotne		Zaostrzenie zapalenia naczyń		
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	
Demografia											
Wiek >50 lat	0,58 (0,22; 1,52)	0,265	2,14 (0,78; 5,91)	0,139	0,39 (0,13; 1,17)	0,088	0,74 (0,19; 2,91)	0,665	1,69 (0,35; 8,24)	0,512	
Płeć – kobieta	1,94 (0,73; 5,13)	0,180	0,57 (0,21; 1,59)	0,280	1,99 (0,70; 5,70)	0,195	0,74 (0,19; 2,91)	0,665	1,69 (0,35; 8,24)	0,512	
Obecność atopii	2,19 (0,83; 5,83)	0,112	0,68 (0,25; 1,87)	0,455	1,79 (0,63; 5,09)	0,274	0,41 (0,10; 1,76)	0,216	2,96 (0,53; 16,51)	0,193	
Używanie tytoniu (aktywne i bierne)	0,82 (0,30; 2,25)	0,705	1,80 (0,62; 5,25)	0,276	0,47 (0,15; 1,45)	0,184	0,50 (0,11; 2,22)	0,351	1,49 (0,30; 7,33)	0,620	
W momencie diagnozy EGPA											
Dodatni wynik ANCA i/lub Eozynofilowe zapalenie naczyń potwierdzone histopatologicznie	0,33 (0,12; 0,92)	0,031	5,82 (1,95; 17,32)	0,001	0,59 (0,20; 1,73)	0,333	0,32 (0,06; 1,64)	0,140	11,70 (1,32; 103,98)	0,007	
Liczba eozynofili >1000/mm ³	0,47 (0,04; 5,44)	0,534	1,12 (0,10; 13,06)	0,926	1,22 (0,10; 14,28)	0,872	NA	0,319	0,21 (0,02; 2,68)	0,274	
W momencie rozpoczęcia benralizumabu											

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Oceniany parametr	Odpowiedź całkowita		Odpowiedź częściowa		Wycofanie GKS		Niepowodzenie pierwotne		Zaostrzenie zapalenia naczyń	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Wcześniejsze leczenie mepolizumabem	0,39 (0,15; 1,06)	0,062	1,07 (0,39; 2,92)	0,897	0,14 (0,04; 0,48)	0,001	6,36 (1,23; 32,76)	0,013	0,44 (0,08; 2,47)	0,334
Niekontrolowana astma	1,17 (0,35; 3,93)	0,803	1,32 (0,36; 4,86)	0,669	1,78 (0,42; 7,52)	0,422	0,50 (0,11; 2,26)	0,380	NA	0,071
Niekontrolowane objawy ENT	1,53 (0,57; 4,08)	0,396	1,09 (0,40; 3,08)	0,865	0,91 (0,31; 2,70)	0,871	0,32 (0,06; 1,64)	0,140	0,58 (0,10; 3,26)	0,528
Objawy zależne od GKS	2,84 (0,86; 9,30)	0,075	0,56 (0,18; 1,73)	0,318	5,04 (1,01; 25,10)	0,026	0,46 (0,11; 1,90)	0,296	0,89 (0,16; 5,10)	0,90
Dodatni wynik ANCA	0,69 (0,19; 2,44)	0,561	3,13 (0,87; 11,28)	0,078	0,93 (0,24; 3,61)	0,919	–	0,038	4,78 (0,90; 25,46)	0,079
Dodatni wynik ANCA i/lub Eozynofilowe zapalenie naczyń potwierdzone histopatologicznie	0,42 (0,15; 1,17)	0,092	4,07 (1,41; 11,78)	0,008	0,60 (0,20; 1,80)	0,359	0,37 (0,08; 1,90)	0,202	13,67 (1,53; 121,92)	0,004
Liczba eozynofili >300/mm ³	5,81 (1,87; 18,03)	0,001	0,43 (0,14; 1,31)	0,136	10,82 (2,59; 45,11)	<0,001	0,10 (0,01; 0,83)	0,009	0,89 (0,16; 4,83)	0,892
Dawka prednizonu >10 mg/d	0,41 (0,14; 1,15)	0,085	2,91 (1,01; 8,34)	0,045	0,34 (0,11; 1,12)	0,064	0,79 (0,18; 3,40)	0,753	14,82 (1,66; 132,55)	0,003
Dodatkowe leczenie immunosupresyjne	0,53 (0,17; 1,69)	0,279	2,19 (0,70; 6,87)	0,181	0,18 (0,04; 0,91)	0,018	0,77 (0,15; 4,05)	0,751	2,65 (0,53; 13,39)	0,250

W badaniu *Cottu 2023* w trakcie leczenia benralizumabem zaobserwowano istotnie statycznie zmniejszenie aktywności choroby, obserwowane za pomocą redukcji wyniku kwestionariusza BVAS, również w przypadku analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania (lub nie) mepolizumabu obserwowana poprawa była istotna statystycznie. Podobnie, w przypadku dobowej dawki prednizonu oraz liczby eozynofili we krwi, które to wyniki w trakcie leczenia BEN uległy istotnemu zmniejszeniu (zmiana korzystna) – zarówno wynik w populacji ogólnej, jak w analizowanych podgrupach był istotny statystycznie. Natomiast analiza zaostrzeń wykazała, że liczba chorych z ≥ 1 zaostrzeniem istotnie zwiększyła się w podgrupie chorych nie stosujących wcześniej mepolizumabu, w drugiej podgrupie wzrost nie był istotny statystycznie. W przypadku wartości należnej FEV1 nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w trakcie leczenia benralizumabem.

W analizie jednoczynnikowej wykonanej przez autorów badania *Cottu 2023* odsetek całkowitej odpowiedzi był niższy u pacjentów z potwierdzonym biopsją zapaleniem naczyń (tj. skóry, mięśni, nerwów i/lub płuc) i/lub dodatnim wynikiem ANCA w chwili rozpoznania EGPA i wyższy u pacjentów z liczbą eozynofili $>300/\text{mm}^3$ na początku leczenia benralizumabem. Częstość przerywania stosowania GKS była większa u pacjentów z objawami zależnymi od GKS jako wskazaniem do rozpoczęcia leczenia benralizumabem i liczbą eozynofili $>300/\text{mm}^3$ na początku leczenia benralizumabem.

6.4.6.3 Ocena objawów ogólnoustrojowych i leczenia towarzyszącego u chorych leczonych benralizumabem lub mepolizumabem w ramach badania *Nolasco 2023*

Tabela 84. Zmiany w występowaniu objawów ogólnoustrojowych (zajęcie narządów)* oraz ocena częstości odstawienia LMPCh* w trakcie leczenia BEN i MEP; badanie *Nolasco 2023*.

Lek	Wart. pocz.	3 mies.	Wartość p	6 mies.	Wartość p	12 mies.	Wartość p	24 mies.	Wartość p
Zajęcie narządów									
Ogólnoustrojowe									
BEN, N=26	5 (19,2%)	0 (0%)	0,0736	0 (0%)	0,0736	0 (0%)	0,0736	0 (0%)	0,0736
MEP, N=23	6 (26,1%)	1 (4,3%)	0,0736	1 (4,3%)	0,0736	0 (0%)	0,0412	0 (0%)	0,0412
Artropatia									
BEN, N=26	5 (19,2%)	0 (0%)	0,0736	0 (0%)	0,0736	0 (0%)	0,0736	0 (0%)	0,0736
MEP, N=23	1 (4,3%)	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999
Skórne									
BEN, N=26	4 (15,4%)	2 (7,7%)	0,4795	2 (7,7%)	0,4795	2 (7,7%)	0,4795	0 (0%)	0,1336
MEP, N=23	5 (21,7%)	3 (13%)	0,4795	3 (13%)	0,4795	2 (8,7%)	0,2482	0 (0%)	0,0736

Lek	Wart. pocz.	3 mies.	Wartość p	6 mies.	Wartość p	12 mies.	Wartość p	24 mies.	Wartość p
ENT (uszy, nos, gardło)									
BEN, N=26	23 (88,5%)	20 (76,9%)	0,2482	17 (65,4%)	0,0412	12 (46,1%)	0,0026	10 (38,5%)	0,0009
MEP, N=23	14 (60,8%)	14 (60,8%)	0,9999	13 (56,5%)	0,9999	12 (52,2%)	0,4795	8 (39,1%)	0,0412
Płucne									
BEN, N=26	15 (57,7%)	12 (46,1%)	0,2482	10 (38,5%)	0,0736	10 (38,5%)	0,0736	6 (23,1%)	0,0077
MEP, N=23	14 (60,8%)	12 (52,2%)	0,4795	11 (47,8%)	0,2482	9 (39,1%)	0,0736	4 (17,4%)	0,0044
Sercowe									
BEN, N=26	5 (19,2%)	4 (15,4%)	0,9999	3 (11,5%)	0,4795	2 (7,7%)	0,2482	1 (3,8%)	0,1336
MEP, N=23	4 (17,4%)	3 (13%)	0,9999	3 (13%)	0,9999	2 (8,7%)	0,4795	2 (8,7%)	0,4795
Żołądkowo-jelitowe									
BEN, N=26	4 (15,4%)	2 (7,7%)	0,4795	2 (7,7%)	0,4795	2 (7,7%)	0,4795	1 (3,8%)	0,2482
MEP, N=23	3 (13%)	3 (13%)	0,9999	3 (13%)	0,9999	2 (8,7%)	0,9999	0 (0%)	0,2482
Nerkowe									
BEN, N=26	2 (7,7%)	1 (3,8%)	0,9999	0 (0%)	0,4795	0 (0%)	0,4795	0 (0%)	0,4795
MEP, N=23	1 (4,3%)	1 (4,3%)	0,9999	1 (4,3%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999
Neuropatia obwodowa									
BEN, N=26	7 (26,9%)	1 (3,8%)	0,0412	1 (3,8%)	0,0412	0 (0%)	0,0233	0 (0%)	0,0233
MEP, N=23	6 (26,1%)	3 (13%)	0,2482	3 (13%)	0,2482	3 (13%)	0,2482	2 (8,7%)	0,1336
Odstawienie LMPCh w trakcie leczenia BEN i MEP									
Stosowanie LMPCh									
BEN, N=26	11 (42,3%)	7 (26,9%)	0,1336	3 (11,5%)	0,0133	1 (3,8%)	0,0044	0 (0%)	0,0026
MEP, N=23	6 (26,1%)	5 (21,8%)	0,9999	4 (17,4%)	0,4795	4 (17,4%)	0,4795	2 (8,7%)	0,1336
Azatiopryna									
BEN, N=26	7 (26,9%)	4 (15,4%)	0,2482	2 (7,7%)	0,0736	1 (3,8%)	0,0412	0 (0%)	0,0233
MEP, N=23	4 (17,4%)	4 (17,4%)	0,9999	3 (13%)	0,9999	3 (13%)	0,9999	1 (4,3%)	0,2482
Metotreksat									
BEN, N=26	3 (11,5%)	3 (11,5%)	0,9999	1 (3,8%)	0,4795	0 (0%)	0,2482	0 (0%)	0,2482
MEP, N=23	1 (4,3%)	1 (4,3%)	0,9999	1 (4,3%)	0,9999	1 (4,3%)	0,9999	1 (4,3%)	0,9999
Cyklosporyna									
BEN, N=26	0 (0%)	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999
MEP, N=23	1 (4,3%)	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999
Rytuksymab									
BEN, N=26	1 (3,8%)	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999
MEP, N=23	0 (0%)	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999

* Zmiany w objawach ogólnoustrojowych oraz w stosowanym dodatkowo leczeniu LMPCh w czasie obserwacji oceniano za pomocą testu McNemara.

Na początku badania *Nolasco 2023* u chorych występowały objawy płucne (57,7% i 60,8%, odpowiednio dla BEN i MEP), ENT (88,5% i 60,8%), ogólnoustrojowe (19,2% i 26,1%), artropatia (19,2% i 4,3%), skórne (15,4% i 21,7%), sercowe (19,% i 17,4%), żołądkowo-jelitowe (15,4% i 13%), nerkowe (7,7% i 4,3%) i neuropatia obwodowa (26,9% i 26,1%). W miarę leczenia obserwowano redukcję częstości objawów, za zarówno dla benralizumabu jak i mepolizumabu, w przypadku benralizumabu dla niektórych objawów zmiany były istotne już po 6 miesiącach leczenia. W okresie 24 miesięcy leczenia stwierdzono redukcję wszystkich objawów, przy czym całkowita redukcja dla obu leków wystąpiła dla objawów ogólnoustrojowych, skórnych, nerkowe i artropatii, a dodatkowo neuropatii obwodowej w przypadku BEN i objawów żołądkowo-jelitowych w przypadku MEP. Obserwowane zmiany były istotne statycznie dla obu leków w przypadku objawów płucnych i ENT, oraz neuropatii obwodowej w przypadku BEN i objawów ogólnoustrojowych dla MEP.

W przypadku analizy leczenia towarzyszącego LMPCh, na początku badania chorzy stosowali LMPCh (42,3% i 26,1%, odpowiednio dla BEN i MEP), azatioprynę (26,9% i 17,4%), metotreksat (11,5% i 4,3%), cyklosporynę (0% i 4,3%) i rytuksymab (3,8% i 0%). W trakcie leczenia zaobserwowano zmniejszenie odsetka chorych stosujących dodatkowe leczenie, w przypadku u chorych stosujących BEN całkowite zakończenie wszystkich wyżej wymienionych leków, a w przypadku MEP cyklosporyny, a pozostałe leki kontynuowało nie więcej niż kilka procent pacjentów. Istotne statystycznie były zmiany w zużyciu LMPCh i azatiopryny u chorych leczonych benralizumabem.

Autorzy badania *Nolasco 2023* wskazują, że zarówno benralizumab, jak i mepolizumab są skuteczne w kontrolowaniu objawów EGPA ze strony układu oddechowego i ogólnoustrojowego, jednocześnie wywierając korzystne długoterminowe efekty leczenia i umożliwiają zmniejszenie zużycia OCS/LMPCh.

6.4.6.4 Wyniki długoterminowe w badaniu *Mümmeler 2024*

Tabela 85. Wyniki długoterminowe w badaniu *Mümmeler 2024*.

Wyniki długoterminowe >12 mies.	Terapia podtrzymująca BEN, N=15
Kontynuacja benralizumabu [01.10.2023]	14 (93%)
Czas leczenia benralizumabem [01.10.2023], mediana [miesiący]	51
Całkowity czas leczenia benralizumabem [paciento-lata]	57
Przyczyny zakończenia benralizumabu	
– Zgon w powodu przerzutowego raka piersi	– 1
– Wzrost liczby eozynofili we krwi na końcu okresu leczenia benralizumabem	– 0
Jakiegokolwiek zwiększenie OCS w trakcie obserwacji od punktu 12 mies. do 01.10.2023, liczba zdarzeń	5

Wyniki długoterminowe >12 mies.	Terapia podtrzymująca BEN, N=15
Zmiana/dodanie leczenia systemowego z powodu EGPA, astmy, CRSwNP	1
– Dodanie DUP do BEN z powodu niekontrolowanego CRSwNP	– 0
– Dodanie RTX do BEN z powodu zmian siatkowo-guzkowych w płucach widocznych w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, ang. <i>High-Resolution Computed Tomography</i>)	– 1
Zakażenia wymagające hospitalizacji	
– Bakteryjne zakażenie dróg oddechowych (<i>Pseudomonas aer.</i>)	– 2
– Wirusowe zakażenie dróg oddechowych (grypa typu A)	– 1
– Infekcja pasożytnicza (<i>Echinococcus</i>)	– 1
Kontynuacja benralizumabu [01.10.2023]	14 (93%)

W momencie przygotowywania manuskryptu badania *Mümmeler 2024* większość pacjentów leczonych benralizumabem w okresie 12 miesięcy, kontynuowała stosowanie tego leku (14/15) – mediana okresu obserwacji i leczenia wyniosła 51 miesięcy. Na tym etapie 93% chorych kontynuowało stosowanie benralizumabu. Całkowity czas leczenia benralizumabem wyniósł 57 pacjento-lat. Jena osoba zakończyła leczenie benralizumabem w wyniku zgonu spowodowanego rakiem piersi.

6.5 Bezpieczeństwo

We wszystkich analizowanych badaniach obserwacyjnych przedstawiono ocenę bezpieczeństwa stosowania benralizumabu, choć nie była ona bardzo szczegółowa. Ogółem we wszystkich badaniach benralizumab był dobrze tolerowany. W badaniach *BITE* i *Nolasco 2023* stwierdzono, że większość odnotowanych AEs miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i (w *BITE*) nie uznano ich za związane z benralizumabem. W badaniu *Nanzer 2020* nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych ograniczających leczenie, a w *Nanzer 2024* nie odnotowano żadnych poważnych (*severe*) AEs. Autorzy badania *Mümmeler 2024* podali informację, że podczas terapii benralizumabem zdarzenia niepożądane są minimalne w porównaniu z GKS lub klasycznymi lekami immunosupresyjnymi i leczenie benralizumabem może potencjalnie zmniejszyć zużycie niektórych z tych terapii.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w badaniu *BITE* było zakażenie dróg moczowych niewymagające zwiększenia dawki steroidów. Tylko 1/23 (4,3%) zdarzenie, czyli złamanie kości kręgosłupowej, zostało sklasyfikowane jako poważne, ale nie wymagało wycofania z badania; 17,4% AEs (4/23) miało nasilenie łagodne, a 78,3% (18/23) umiarkowane.

W badaniu *Bettiol 2023* benralizumab był dobrze tolerowany, u 16% pacjentów wystąpiły AEs, głównie nie-ciężkie, a tylko 3 AEs (2%) wymagały hospitalizacji. 13% pacjentów zakończyło terapię

benralizumabem, głównie z powodu nieskuteczności, a tylko jeden pacjent (1%) zakończył leczenie z przyczyn bezpieczeństwa.

W badaniu *Cottu 2023* 21% pacjentów (14/67) zakończyło leczenie benralizumabem, w tym u 4 z zaostrzeniami zapalenia naczyń, u 9 z niekontrolowaną astmą i u 1 z niekontrolowanymi objawami laryngologicznymi. U 4% chorych odnotowano przemijające bóle głowy, związane ze wstrzyknięciem. U 6 chorych (8,8%) wystąpiły ciężkie zakażenia wymagające specjalnego leczenia i hospitalizacji, przy czym 4 pacjentów otrzymywało też w momencie zakażenia inny lek immunosupresyjny.

W ramach badania *Nolasco 2023* zdarzenia niepożądane raportowano u 8,2% pacjentów. Zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością u chorych otrzymujących benralizumab (7,7%, 2/26) i mepolizumab (8,7%, 2/23). Wszystkie odnotowane AEs w trakcie terapii mepolizumabem miały łagodne nasilenie, natomiast u chorych leczonych benralizumabem odnotowano jedno ciężkie AE (zapalenie płuc) oraz jedno AE o łagodnym nasileniu. W trakcie leczenia nie stwierdzono AEs skutkujących jego zakończeniem.

Wyniki oceny bezpieczeństwa zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Ocena bezpieczeństwa terapii benralizumabem w badaniach obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.

Badanie (źródło)	Opis
<i>Nanzer 2020</i> , N=11	<ul style="list-style-type: none"> Benralizumab był dobrze tolerowany i nie odnotowano żadnych działań niepożądanych ograniczających leczenie
<i>BITE</i> , N=10	<ul style="list-style-type: none"> Benralizumab był dobrze tolerowany przez całe badanie. Większość AEs miała charakter łagodny lub umiarkowany i nie uznano ich za związane z badanym lekiem. Najczęściej występującym AE było URI (zakażenie dróg moczowych) niewymagające zwiększenia dawki steroidów. Tylko 1/23 zdarzeń, czyli złamanie kości kręgowej, zostało sklasyfikowane jako poważne, ale nie wymagało wycofania z badania. U 1 pacjenta wystąpiły objawy ze strony jamy brzusznej i przewodu pokarmowego w związku ze słabo kontrolowanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, z powodu którego przyjmował prednizon w fazie leczenia; dane tego pacjenta po 16. tygodniu wyłączone z analiz. AEs łagodne (liczba zdarzeń): 4/23; ból barku (1), krwawienie z pochwy (1), płwocina zabarwiona krwią (1), URI (1) AEs umiarkowane (liczba zdarzeń): 18/23; URI (3), zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (3), infekcja zatok (3), zapalenie płuc (1), zdarzenie synkopalne (omdlenie) (2), ból brzucha (2), złamanie kości (palca) (1), zakażenie <i>Candida</i> pochwy (1), podwyższone stężenie trójglicerydów (1), ból w klatce piersiowej (1) AEs poważne (<i>severe</i>) (liczba zdarzeń): 1/23; złamanie kości kręgowej (1)
<i>Bettiol 2023</i> , N=121	<ul style="list-style-type: none"> AEs: 19/121 (16%), 16 (84%) spośród nich było nie-ciężkie: 4 (3%) ból głowy, 4 (3%) gorączka, 3 (2%) ból mięśni, 2 (2%) zakażenie płuc, 1 (1%) zapalenie zatok, 1 (1%) wysypka, 1 (1%) reakcja w miejscu iniekcji SAEs wymagające hospitalizacji: 3 (2%), 1 (1%) nawrót astmy, 1 (1%) złamanie kości, 1 (1%) zapalenie tkanki łącznej twarzy wymagające antybiotyków Zakończenie leczenia benralizumabem: 16/121 (13%), głównie z powodu braku skuteczności (7/9 [78%] z podaną przyczyną), a 1 (11%) z przyczyn bezpieczeństwa

Badanie (źródło)	Opis				
	Ogółem, n (%)	0-3 mies.	4-6 mies.	7-12 mies.	
	AEs	19 (16%)	9 (7%)	6 (5%)	4 (3%)
	SAEs wymagające hospitalizacji	3 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	0
	Zakończenie leczenia benralizumabem	16 (13%)	0	7 (6%)	9 (7%)
<i>Cottu 2023</i> , N=68	<ul style="list-style-type: none"> Zakończenie leczenia benralizumabem: 14 z 67 (21%) pacjentów, w tym u 4 z zaostrzeniami zapalenia naczyń, u 9 z niekontrolowaną astmą i u 1 z niekontrolowanymi objawami laryngologicznymi. AEs związane ze wstrzyknięciem: 3 (4%) pacjentów, z których wszystkie były przemijającymi bólami głowy. Ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia wymagających specjalnego leczenia i hospitalizacji: 6 (8,8%), 2 poważne zakażenia SARS-CoV-2, 1 bakteryjne zapalenie płuc, 1 róża bakteryjna i 2 inwazyjne aspergilozy (jedna zatoki, jedna płuca). Wśród tych ostatnich pacjentów 4/6 otrzymywało w momencie zakażenia inny lek immunosupresyjny (3 azatioprynę, 1 metotreksat). 				
<i>Nolasco 2023</i> , BEN N=26 MEP N=23		BEN	MEP		
	AEs ogółem	2 (7,7%)	2 (8,7%)		
	AEs łagodne do umiarkowanych	1 (3,8%)	2 (8,7%)		
	Arytmia	0	1 (4,3%)		
	Pokrzywka	0	1 (4,3%)		
	Zapalenie ucha	1 (3,8%)	0		
	SAEs	1 (2%), zapalenie płuc	0		
	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	0	0		
	<ul style="list-style-type: none"> Większość AEs miała nasilenie łagodne do umiarkowanego 				
<i>Nanzer 2024</i> , N=70	<ul style="list-style-type: none"> Benralizumab był dobrze tolerowany. Nie odnotowano żadnych poważnych (<i>severe</i>) AEs 				
<i>Mümmeler 2024</i> , N=17	<ul style="list-style-type: none"> Benralizumab był dobrze tolerowany, autorzy podali informację, że zdarzenia niepożądane są minimalne w porównaniu z GKS lub klasycznymi lekami immunosupresyjnymi i taka terapia może potencjalnie zmniejszyć zużycie niektórych z tych terapii 				

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Fasenra® z dnia 06.06.2024 r. (*ChPL Fasenra 2024*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w czasie leczenia to ból głowy (8%) i zapalenie gardła (3%). Zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej o różnym nasileniu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych.

Działania niepożądane wymienione w tabeli 2 zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 87. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (*ChPL Fasenra 2024*).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zapalenie gardła*	Często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Reakcje nadwrażliwości**	Często
	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Gorączka	Często
	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”.

*** Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

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. Zdarzenia były przemijające.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania

W przedłużonym badaniu trwającym 56 tygodni (Badanie 4) 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 bezpieczeństwa był podobny, jak w opisanych wyżej badaniach z astmą. Dodatkowo, w rozszerzonym badaniu bezpieczeństwa prowadzonym metodą otwartej próby (Badanie 5) u pacjentów z astmą z poprzednich badań, 226 pacjentów było leczonych produktem Fasenra w zalecanej dawce przez okres do 43 miesięcy. W połączeniu z okresem leczenia w poprzednich badaniach, odpowiada to medianie okresu obserwacji wynoszącej 3,4 roku (zakres: 8,5 miesiąca – 5,3 roku). Profil bezpieczeństwa w tym okresie obserwacji był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Fasenra.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące dzieci i młodzieży są ograniczone. Do badań III fazy włączono 108 pacjentów chorych na astmę z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (Badanie 1: n=53, Badanie 2: n=55). Spośród nich, 46 przyjmowało placebo, 40 przyjmowało benralizumab co 4 tygodnie dla trzech pierwszych dawek, a następnie co 8 tygodni, a 22 pacjentów przyjmowało benralizumab co 4 tygodnie. Pacjenci z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (n=86) z Badań 1 i 2 kontynuowali leczenie benralizumabem w Badaniu 4 przez okres do 108 tygodni. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u młodzieży były podobne do obserwowanych u osób dorosłych. W otwartym, niekontrolowanym badaniu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym trwającym 48 tygodni z udziałem ograniczonej liczby dzieci i młodzieży (n=28) z niekontrolowaną ciężką astmą profil bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat był podobny do profilu bezpieczeństwa w populacji dorosłych i młodzieży.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Kortykosteroidy

Nie zaleca się nagłego przerywania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Fasentra. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów, powinno ono odbywać się stopniowo i pod nadzorem lekarza prowadzącego.

Reakcje nadwrażliwości

Po podaniu benralizumabu występowały ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, pokrzywka grudkowa, wysypka) (patrz punkt 4.8). Wymienione reakcje mogą wystąpić w ciągu kilku godzin po podaniu produktu, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. występowały po kilku dniach).

Czynnikiem ryzyka anafilaksji po podaniu produktu Fasentra może być występowanie w wywiadzie anafilaksji niezwiązanej z benralizumabem. Zgodnie z praktyką kliniczną, po podaniu produktu Fasentra należy przez odpowiednio długi czas monitorować stan pacjentów.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy na stałe przerwać podawanie produktu leczniczego Fasentra i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zakażenia pasożytnicze (pasożyty jelitowe)

Eozynofile mogą brać udział w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. Pacjenci z rozpoznanymi zakażeniami pasożytami jelitowymi zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy benralizumab wpływa na odpowiedź pacjenta na zakażenia pasożytami jelitowymi.

U pacjentów z zakażeniami pasożytami jelitowymi obecnymi przed rozpoczęciem leczenia benralizumabem, należy zastosować leczenie przeciw pasożytnicze. Jeżeli do zarażenia pasożytniczego dojdzie w trakcie leczenia i pacjent nie odpowiada na leczenie przeciw pasożytnicze, leczenie benralizumabem należy przerwać do czasu ustąpienia zakażenia.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Fasenra (benralizumab), 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*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

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 2024).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Fasenra (benralizumab) są: ból głowy i zapalenie gardła (EMA 2024). Przejrzano również sprawozdania ze spotkań Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2019-2024, dostępne na stronie EMA. Odnaleziono jeden komunikat dotyczący zgłoszenia nowego sygnału bezpieczeństwa – przypadków zapalenia płuc (PRAC 2019a). Ponadto, na podstawie nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa benralizumabu w latach 2019-2023, przeprowadzone zostały następujące aktualizacje Charakterystyki Produktu Leczniczego i planu zarządzania ryzykiem (RMP, z ang. *Risk Management Plan*) dla Fasenra: dodanie ostrzeżenia o ryzyku reakcji anafilaktycznej (PRAC 2019), usunięcie ostrzeżenia na temat poważnych reakcji nadwrażliwości, bezpieczeństwa leku przy długoterminowym leczeniu oraz utraty lub zmniejszenia skuteczności terapii przy długoterminowym stosowaniu leku; zmiana kategorii ryzyka dla zakażeń robakami pasożytniczymi z „istotnego zidentyfikowanego ryzyka” na „istotne potencjalne ryzyko” (PRAC 2021, PRAC 2021a), usunięcie ostrzeżenia o istotnym potencjalnym ryzyku poważnego zakażenia, pozostawienie ostrzeżenia o brakujących informacjach na temat bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży lub karmiących piersią (PRAC 2023, PRAC 2023a). Wszystkie wymienione powyżej informacje pochodzą sprzed

rejestracji leku we wnioskowanym wskazaniu, po dopuszczeniu produktu Fasentra jedynie w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, nieodpowiednio kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β -mimetykami (EMA 2024). W sprawozdaniu ze spotkania PRAC z 4-7 marca 2024 r. odnaleziono komunikat o zaktualizowaniu Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz planu zarządzania ryzykiem (RMP, z ang. *Risk Management Plan*) dla produktu Fasentra w następujący sposób: rozszerzenie wskazań do stosowania leku o leczenie pacjentów z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA), zgodnie z aktualnie trwającą procedurą rejestracyjną, prowadzoną przez EMA w oparciu o wyniki badania MANDARA (D3253C00001) (PRAC 2024, PRAC 2024a).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u $\geq 5\%$ pacjentów) działania niepożądane: ból głowy i zapalenie gardła (FDA 2024). Na stronie FDA odnaleziono także komunikat o potencjalnych nowych sygnałach bezpieczeństwa zgłoszonych do bazy FAERS w okresie od kwietnia do czerwca 2019 r., w którym poinformowano o przypadkach choroby grypopodobnej oraz półpaśca, obserwowanych u pacjentów leczonych benralizumabem (stan aktualny na 12.04.2019: FDA prowadzi ocenę pod kątem konieczności podjęcia odpowiednich działań regulacyjnych) (FDA 2019). Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie FDA, dotychczas nie zarejestrowano benralizumabu we wskazaniu: leczenie pacjentów z EGPA, a w momencie publikacji wszystkich wymienionych powyżej informacji jedynym zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku było: leczenie pacjentów w wieku ≥ 6 lat z ciężką astmą eozynofilową (FDA 2024).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 3854 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem benralizumabu (produkt Fasentra) (stan na 21.07.2024 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1386; 36,0%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1371; 35,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 728; 18,9%), zaburzenia układu nerwowego (n = 659; 17,1%), oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 655; 17,0%) (*EudraVigilance 2024*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 12907 działaniach niepożądanych u chorych stosujących produkt Fasentra (benralizumab) (stan na 21.07.2024). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]:

zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 5312; 21% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4286; 17%), zaburzenia układu nerwowego (2260; 9%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (2149; 8%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (2101; 8%) (*VigiAccess 2024*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31.03.2024) odnotowano łącznie 9828 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 5101 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1019 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Fasentra (benralizumab), należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 4466; 45,4%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 3623; 36,9%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 1624; 16,5%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1540; 15,7%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 1534; 15,6%) (*FDA 2024a*).

Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.

9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających benralizumab stosowany w leczeniu pacjentów z eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (EGPA), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania na stronie *clinicaltrials.gov* wpisano kwerendę: „Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis OR EGPA | benralizumab OR fasenra OR anti-IL-5”, na stronie *clinicaltrialsregister.eu*: wpisano zapytanie: „(Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis OR EGPA) AND (benralizumab OR fasenra OR anti-IL-5)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 26.07.2024 r. i otrzymano 5 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 1 wynik 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 nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających przedstawione powyżej kryteria.

10 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczne: *Griscti Soler 2022*, *Koga 2022* oraz *Kouverianos 2023*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej benralizumabu w leczeniu pacjentów z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA).

Benralizumab vs mepolizumab – badanie z randomizacją MANDARA

Badanie MANDARA [NCT04157348] to wieloośrodkowa próba kliniczna III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w której porównywano stosowanie benralizumabu w dawce 30 mg (podskórnie w 1 iniekcji) co 4 tygodnie z mepolizumabem podawanym w dawce 300 mg (podskórnie w 3 iniekcjach), również co 4 tygodnie, obu wraz z terapią standardową, głównie w doustnych GKS. Badaną populację stanowili chorzy na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA), rozpoznaną ≥ 6 miesięcy przed skryningiem. U pacjentów musiała występować astma oraz udokumentowana eozynofilia ($>1,0 \times 10^9/l$ i/lub $>10\%$ leukocytów) i przynajmniej dwie następujące cechy dodatkowe EGPA: biopsja wykazująca histopatologiczne cechy eozynofilowego zapalenia naczyń lub okołonaczyniowy naciek eozynofilowy bądź ziarniniakowe zapalenie bogate w eozynofile; mono- lub polineuropatia; nieutralizowane nacieki w płucach; nieprawidłowość zatokowo-nosowa; kardiomiopatia; kłębuszkowe zapalenie nerek; krwotok pęcherzykowy; plamica wyczuwalna palpacyjnie czy dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ANCA), immunofluorescencja i/lub dodatni wynik testu na przeciwciała MPO i/lub PR3. Choroba musiała mieć charakter nawracający lub być oporna na leczenie, co zostało określone ścisłymi kryteriami.

W opisie uwzględniono publikację główną *Wechsler 2024* [redacted] oraz 8 doniesień konferencyjnych: *Hellmich 2024*, *Merkel 2024*, *Nair 2024*, *Specks 2024*, *Wechsler 2023*, *Wechsler 2024a*, *Wechsler 2024b* i *Wechsler 2024c*. Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych. W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniano przeważnie 70 pacjentów w grupie BEN i 70 chorych w grupie MEP.

[redacted]
[redacted]
[redacted] Z kolei łączny czas ekspozycji na leczenie w otwartej fazie wydłużonej (gdzie pacjenci stosujący MEP przeszli na BEN) wyniósł odpowiednio 76,1 vs 78,6 pacjento-lat.

Skuteczność kliniczna

Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu. Głównym punktem końcowym analizowanym w próbie *MANDARA* było wystąpienie remisji, czyli uzyskanie wyniku BVAS = 0 i dawki doustnych GKS (dzienna dawka prednizonu lub prednizolonu, bez względu na przyczynę podania) ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48. Dodatkowo przeprowadzono analizę wykorzystując definicję EULAR – wynik BVAS = 0 i dawka doustnych GKS (dzienna dawka prednizonu lub prednizolonu, bez względu na przyczynę podania) $\leq 7,5$ mg/dziennie w tygodniu 36. i 48. W przypadku osiągnięcia remisji przez chorego i wystąpienia u niego później BVAS = 1, przy jednoczesnym braku konieczności zwiększania dawki doustnych GKS >4 mg/dzień (lub >7 mg w przypadku definicji EULAR) lub braku konieczności znaczących zabiegów lub badań, pacjent był traktowany jako chory pozostający w remisji).

Nie stwierdzono znamiennych różnic w skorygowanych odsetkach pacjentów z remisją EGPA (BVAS = 0 i dawki doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie w tygodniu 36. i 48.) między benralizumabem, a mepolizumabem: 59,2% vs 56,5% – różnica między grupami wyniosła -2,71 p.p. (95% CI: -12,54 p.p.; 17,96 p.p.), $p = 0,7278$. Otrzymany wynik spełnił założenia hipotezy *non-inferiority*, czyli dolna granica 95% CI dla różnicy wyrażonej w punktach procentowych w ramach oceny remisji była większa niż -25 punktów procentowych, a wartość p w teście *superiority* przewyższała 0,05. Zatem BEN charakteryzuje nie gorszą skuteczność niż MEP pod względem indukowania u chorych remisji choroby. Podobnie było dla dodatkowej analizy skorygowanego odsetka z remisją EGPA, z zastosowaniem definicji remisji zgodnej z EULAR (BVAS = 0 i dawki doustnych GKS $\leq 7,5$ mg/dziennie w tygodniu 36. i 48.): 79% vs 74% – różnica między BEN, a MEP wyniosła 5 p.p. (95% CI: -7 p.p.; 18 p.p.). Podobnie, w grupach wyróżnionych z uwagi na wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne w żadnym przypadku nie odnotowano nominalnie znamiennych różnic między interwencjami.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Wechsler 2024c* podano także wyniki analiz *post hoc* na temat całkowitej remisji EGPA (*complete remission*) w 36. i 48. tygodniu, którą określono jako BVAS = 0, brak stosowania doustnych GKS oraz brak nawrotów (*relapse-free*). Dopasowane odsetki były wyższe w grupie BEN w odniesieniu do grupy MEP, 23,5% vs 11,1% – różnica między grupami wyniosła 12,47 p.p. (95% CI: 0,46 p.p.; 24,48 p.p.), $p = 0,0418$. We wspomnianym doniesieniu konferencyjnym oceniono także trwałą (czyli osiągniętą po raz pierwszy przed upływem 48. tygodnia i utrzymującą się do 52. tygodnia okresu badania z podwójnym zaślepieniem) remisję EGPA i trwałą całkowitą remisję EGPA, którą osiągnęły podobne odsetki chorych z analizowanych grup, odpowiednio HR = 1,19 (95% CI: 0,78; 1,81), $p = 0,7793$ i 1,82 (95% CI: 0,97; 3,50), $p = 0,0966$.

Iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans nie wskazuje nominalnie na znamienne różnice między interwencjami w łącznym zliczonym trwaniu remisji, zarówno w przypadku głównej definicji: OR = 1,36 (95% CI: 0,75; 2,48), jak i zgodnej z EULAR: OR = 1,12 (95% CI: 0,55; 2,29). Podano też, że 42% pacjentów z grupy benralizumabu i 36% chorych z grupy mepolizumabu uzyskało remisję w ciągu pierwszych 24 tygodni i utrzymało ją do 52. tygodnia – różnica między grupami wyniosła 6 p.p. (95% CI: -9 p.p.; 20 p.p.).

Remisja EGPA w 36. i 48. tygodniu – porównanie z historycznymi grupami placebo i mepolizumabu z badania RCT *MIRRA*. Zgodnie z protokołem badacze przeprowadzili również porównanie odsetka pacjentów z remisją z historycznymi grupami placebo i MEP, pochodzących z wcześniejszego badania RCT porównującego mepolizumab i PBO (*MIRRA, Wechsler 2017*). W porównaniu do historycznej grupy placebo benralizumab istotnie zwiększał prawdopodobieństwo remisji EGPA: RB = 19,9 (95% CI: 5,0; 79,1); p = 0,00002; NNT = 2 (95% CI: 2; 3). Odnotowano także jednocześnie znamienne wyższą skuteczność mepolizumabu w *MANDARA* w odniesieniu do historycznego mepolizumabu w *MIRRA*, co może świadczyć o heterogeniczności obu badań.

BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*). Jest to zwalidowane narzędzie wypełniane przez lekarzy, służące do kompleksowej, wielosystemowej oceny aktywności choroby w zapaleniu naczyń. Nie stwierdzono znamienych różnic w skorygowanych odsetkach występowania BVAS = 0 (brak aktywności), jako składowej remisji w 36. i 48. tygodniu, między BEN, a MEP: 83,0% vs 84,2% – różnica wyniosła -1,17 p.p. (95% CI: -13,27 p.p.; 10,94 p.p.). Iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans nie wskazuje nominalnie na znamienne różnice między interwencjami w łącznym zliczonym trwaniu BVAS = 0: OR = 1,50 (95% CI: 0,54; 4,15). Także różnice między BEN, a MEP pod względem średniej redukcji punktacji BVAS względem *baseline* nie były istotnie statystycznie (p = 0,1659).

Dawka doustnych GKS. Nie odnotowano istotnych różnic w skorygowanych odsetkach pacjentów z dawką doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie – jako składowej remisji w 36. i 48. tygodniu, między benralizumabem, a mepolizumabem: 62,1% vs 57,9%, RD = 4,14 p.p. (95% CI: -11,08 p.p.; 19,36 p.p.).

Iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans nie wskazuje nominalnie na znamienne różnice między interwencjami w łącznym zliczonym **trwaniu dawkowania doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie**: OR = 1,35 (95% CI: 0,74; 2,46).

Skorygowane odsetki pacjentów z dzienną dawką GKS ≤ 4 mg **między 48., a 52. tygodniem** wyniosły odpowiednio 70,4% vs 69,6%: RD = 0,76 (95% CI: -13,98; 15,51), bez znamienych różnic między grupami.

W grupie BEN średnia dzienna dawka doustnych GKS między 48., a 52. tygodniem wyniosła 2,98 (SD: 3,76) mg, a w grupie MEP 3,43 (SD: 4,12) mg – nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami ($p = 0,4997$). Iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans nie wskazuje nominalnie na znamienne różnice między interwencjami w wielkości dawek doustnych GKS w okresie 48.-52. tyg: OR = 1,42 (95% CI: 0,77; 2,62). Podobnie, iloraz szans obliczony w modelu proporcjonalnych szans przez autorów badania nie wskazuje nominalnie na znamienne różnice między interwencjami w wielkości redukcji doustnych GKS: OR = 1,80 (95% CI: 0,98; 3,28). Skorygowane odsetki pacjentów z >50% redukcją dawki doustnych GKS odnotowaną między 48., a 52. tygodniem nie wskazują na istotne różnice między grupami: 86,1% vs 73,9%: RD = 12,26 p.pl (95% CI: -0,57; 25,10), $p = 0,0611$; natomiast nominalnie więcej chorych wykazywało 100% redukcję w grupie benralizumabu: 41,4% vs 25,8%, RD = 15,69 p.p. (95% CI: 0,67; 30,71), $p = 0,0406$. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Nair 2024* podano, że w odnotowana w 49.-52. tyg. procentowa redukcja średniej dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów wyniosła -74,30% (SD: 36,941%) w grupie BEN i -64,78% (SD: 44,390) w grupie MEP – różnice między grupami były nieistotne ($p = 0,1678$).

Trwałe zaprzestanie stosowania doustnych GKS (zmniejszenie o 100%) **w 40. tygodniu utrzymujące się do 52. tygodnia** odnotowano u 24,3% chorych z grupy BEN i 10,0% pacjentów z grupy MEP – różnice nominalnie były znamienne na korzyść benralizumabu: HR = 2,97 (95% CI: 1,26; 7,77), $p = 0,0268$. Natomiast trwałe zmniejszenie o $\geq 50\%$ stosowania doustnych GKS w 40. tygodniu utrzymujące się do 52. tygodniem odnotowano u 71,1% chorych z grupy BEN i 70,0% pacjentów z grupy MEP – różnice nominalnie były nieznamienne: HR = 1,17 (95% CI: 0,79, 1,74). W przypadku oceny redukcji dawkowania doustnych GKS o połowę lub więcej różnice między BEN, a MEP nie były znamienne, jednak istotnie więcej chorych uzyskiwało możliwość całkowitego odstawienia doustnych GKS w 32. i 52. tyg. w grupie BEN, HR = 1,84 (95% CI: 1,06; 3,27), $p = 0,0291$. Odsetek pacjentów z redukcją dawki doustnych GKS $\geq 50\%$ **w 32. i 52. tygodniu** wyniósł w grupie benralizumabu odpowiednio 80,0% i 90,0%, natomiast w grupie mepolizumabu: 69,1% i 85,3%; bez znamienych różnic między grupami: HR = 1,32 (95% CI: 0,92; 1,88), $p = 0,1431$. Natomiast odsetek chorych którzy zaprzestali stosowania doustnych GKS w 32. i 52. tygodniu był nominalnie wyższy w grupie benralizumabu, odpowiednio 15,9% i 42,0% vs 4,5% i 26,9%: HR = 1,84 (95% CI: 1,06; 3,27), $p = 0,0291$.

Nawroty EGPA. Nawrót definiowano jako: aktywne zapalenie naczyń (BVAS > 0); lub aktywne objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe astmy z odpowiadającym pogorszeniem wyniku ACQ-6; lub aktywna choroba nosa i/lub zatok, z odpowiadającym pogorszeniem ≥ 1 z pytań w kwestionariuszu SSQ oraz uzasadnione zwiększenie całkowitej dawki dobowej doustnych GKS do >4 mg/dobę prednizolonu; lub

zwiększona dawka lub dodanie terapii immunosupresyjnej bądź hospitalizacja związana z pogorszeniem EGPA. W obu grupach nawrotu EGPA wystąpiły u 30%, nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia nawrotu było istotnie różne między analizowanymi interwencjami: HR = 0,98 (95% CI: 0,53; 1,82). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie także pod względem oceny rocznej częstości nawrotów – wskaźnik częstości (*rate ratio*) wyniósł 1,03 (95% CI: 0,56; 1,90). Podobnie było dla oceny odsetka chorych z co najmniej jednym ciężkim nawrotem EGPA – każde zdarzenie EGPA zagrażające narządom lub życiu; lub wynik BVAS ≥ 6 (zajmujący ≥ 2 układy narządów dodatkowo do innych objawów ogólnych, jeśli występują [np. bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, gorączka $>38^{\circ}\text{C}$ lub utrata masy ciała >2 kg]) lub nawrót astmy wymagający hospitalizacji bądź nawrót objawów zatokowo-nosowych wymagający hospitalizacji: RR = 0,14 [95% CI: 0,01; 2,72], $p = 0,1953$), lub z daną liczbą ciężkich nawrotów. Ogółem wystąpiły 4 takie zdarzenia w grupie mepolizumabu (w tym 2 u jednego chorego) i żadne w grupie benralizumabu.

Zmniejszenie liczby eozynofili we krwi. Zostało ono zaobserwowane już w pierwszym tygodniu i utrzymywało się w kolejnych punktach czasowych. Wyjściowo liczba ta wynosiła 306,0 (SD: 225,0)/ μl w grupie BEN i 384,9 (SD: 563,6)/ μl . W 1. tygodniu została zredukowana do odpowiednio 46,7 (SD: 39,8)/ μl i 119,8 (SD: 136,4)/ μl , a w 52. tygodniu odpowiednio 32,4 (SD: 40,8)/ μl i 71,8 (SD: 54,4)/ μl . W doniesieniu konferencyjnym *Wechsler 2024b* zaznaczono, że od tygodnia 1., w każdym punkcie czasowym obserwowano nominalnie istotnie większą skorygowaną średnią redukcję liczby eozynofili w porównaniu do wartości wyjściowych w grupie BEN w odniesieniu do MEP. Po 52 tygodniach terapii różnice między grupami były znamienne na korzyść BEN, MD = -39,40 (95% CI: -55,33; -23,47), $p < 0,0001$.

Odsetek pacjentów z redukcją liczby eozynofili we krwi do ≤ 30 komórek/ μl oraz odsetek ze zmniejszeniem eozynofili o $\geq 90\%$ były nominalnie znamienne wyższe w przypadku benralizumabu od 1. do 52. tygodnia badania. Odsetki ze zmniejszeniem eozynofili we krwi do < 150 komórek/ μl w większości punktów czasowych nie różniły się znamienne między grupami. Autorzy zaznaczyli, że dalszej oceny wymaga potwierdzenie, że ta większa i szybsza deplecja eozynofili przełoży się na korzyść kliniczną (*Wechsler 2024b*).

Ponadto wykazano, że czas do pierwszej redukcji liczby eozynofili we krwi do ≤ 30 komórek/ μl (mediana 26,5 vs 183,0 dni), jak i do pierwszej redukcji liczby eozynofili we krwi o $\geq 90\%$ był znamienne krótszy w grupie BEN w porównaniu do MEP, odpowiednio HR = 3,86 (95% CI: 2,57; 5,84), $p < 0,0001$ i HR = 4,75 (95% CI: 2,94; 7,91), $p < 0,0001$. W przypadku czasu do redukcji liczby eozynofili we krwi do < 150 komórek/ μl nie odnotowano żadnych różnic między interwencjami.

Korzyść kliniczna. Ten punkt końcowy zdefiniowano jako wystąpienie jakiegokolwiek ze zdarzeń: remisja w dowolnym momencie (przyjęto 2 kryteria dawki OGC - ≤ 4 mg/dzień lub $\leq 7,5$ mg/dzień), $\geq 50\%$ redukcja średniej dobowej dawki OGC w trakcie tygodni 48 do 52 lub okres bez nawrotu EGPA w trakcie etapu badania z podwójnym zaślepieniem.

W żadnym przypadku stwierdzono istotnych różnic między interwencjami: RB = 1,05 (0,95; 1,15), $p = 0,3476$ (remisja przy OGC ≤ 4 mg/dzień) oraz RB = 0,99 (0,94; 1,04), $p = 0,5599$ (OGC $\leq 7,5$ mg/dzień).

Odpowiedź całkowita. Ten punkt końcowy zdefiniowano jako wystąpienie wszystkich zdarzeń wchodzących w skład korzyści klinicznej. Nie odnotowano różnic między interwencjami, RB = 1,10 (0,83; 1,46), $p = 0,4934$ (remisja przy OGC ≤ 4 mg/dzień), oraz RB = $\leq 7,5$ mg/dzień wyniósł 1,10 (0,84; 1,43), $p = 0,4883$ (OGC $\leq 7,5$ mg/dzień).

Ocena stopnia nasilenia choroby przez pacjenta (PGIS, z ang. *Patient Global Impression of Severity*). Liczbowe różnice w poszczególnych kategoriach oceny między grupami odnotowano już wyjściowo. Autorzy badania nie przedstawili obliczeń w tym przypadku, ze względu na brak informacji o liczbie chorych wykonujących ocenę wyjściowo i końcowo odstąpiono od własnej analizy. Ogólnie można stwierdzić, że odnotowano podobne zwiększenie odsetka pacjentów raportujących brak objawów lub jedynie objawy łagodne – o 16,6 p.p. w grupie BEN i o 17,5 p.p. w MEP.

Czynność płuc. Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 0,059 l (SD: 0,40) w grupie BEN i 0,014 l (SD: 0,38) w grupie MEP – odnotowane różnice nie były istotne statystycznie: MD = 0,05 l (95% CI: -0,09; 0,18); $p = 0,5223$. Podobnie, nie odnotowano znamienych różnic w przyroście należnej wartości FEV1: 2,63% (SD: 12,61) vs 0,89% (SD: 11,86), MD = 1,74 p.p. (95% CI: -2,58; 6,06), $p = 0,4304$.

Kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6. W obu grupach odnotowano istotną klinicznie poprawę kontroli astmy, nie odnotowano natomiast istotnych różnic między pacjentami stosującymi benralizumab, a mepolizumab ($p = 0,7886$).

Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36. W obu ramionach odnotowano poprawę jakości życia. Różnice między interwencjami w podskali fizycznego i psychicznego zdrowia były nieistotne (odpowiednio p wyniosło 0,0699 i 0,5027).

Ocena kwestionariuszem SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test 22*). W obu grupach odnotowano poprawę jakości życia związanej z objawami zatokowo-nosowymi, nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między BEN, a MEP ($p = 0,8973$).

Ocena kwestionariuszem SSQ (*Sinonasal Symptom Questionnaire*). Dla żadnej z prezentowanych kategorii (katar, wydzielina z nosa do gardła, ból/ucisk w okolicy twarzy, utrata lub zmniejszenie zmysłu smaku/zapachu i blokada/zatkanie nosa) różnice obserwowane między analizowanymi interwencjami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Ocena wskaźnika VDI (*Vasculitis Damage Index*). Wskaźnik stosowany jest do pomiaru trwałych uszkodzeń związanych z układowym zapaleniem naczyń, bez względu na aktywność choroby. Różnice między grupami wyniosły 0,03 (95% CI: -0,10; 0,16) i nie były nominalnie znamienne, $p = 0,7886$.

Ocena absenteizmu i prezenteizmu WPAI-GH (*Work Productivity and Activity Impairment General Health Questionnaire*). Dla żadnego z analizowanych zagadnień (średnia liczba godzin opuszczonych w pracy z powodu problemu zdrowotnych, średnia liczba godzin realnie przepracowanych, absenteizm i prezenteizm) w okresie leczenia nie stwierdzono istotnych różnic między benralizumabem, a mepolizumabem.

Ocena występowania przeciwciał przeciwleukowych. Przeciwciał przeciwleukowych nie stwierdzono wcale (wyjściowo, na wszystkich wizytach oraz w okresie leczenia) u 91,0% chorych. Natomiast wyjściowo lub w okresie leczenia odnotowano je u 9,0% pacjentów.

Bezpieczeństwo

Faza z podwójnym zaślepieniem

Nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami w częstości występowania **jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, jakichkolwiek ciężkich (*serious*) AEs**, jak i **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** oraz **AEs specjalnego zainteresowania**. W badaniu nie odnotowano żadnego **AE prowadzącego do zgonu** pacjenta. Nie stwierdzono znamienych różnic między grupami także w ocenie AEs i SAEs przeprowadzonej z podziałem na klasyfikację narządową.

Do najczęstszych **ciężkich AEs** należały COVID-19 i raka prostaty (po 2 przypadki, które doprowadziły do przerwania leczenia mepolizumabem). Dla żadnego z odnotowanych SAEs ryzyko występowania nie różniło się istotnie między BEN, a MEP. Również w przypadku żadnego z poszczególnych AEs (>3%

pacjentów, w którejkolwiek z grup) nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku ich występowania między analizowanymi interwencjami. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: COVID-19 (odpowiednio BEN vs MEP: 21,4% vs 27,1%), ból głowy (17,1% vs 15,7%) i bóle stawów (17,1% vs 11,4%).

Wydłużona faza otwarta

Do najczęstszych AEs wśród pacjentów kontynuujących terapię BEN z okresu z podwójnym zaślepieniem, jak i chorych, którzy przeszli na terapię BEN z wcześniejszego leczenia MEP, należały: COVID-19 (odpowiednio 33,3% [wskaźnik częstości/100 pacjento-lat: 28,9] vs 43,5% [34,4]), zapalenie śluzówki jamy nosa i gardła (9,1% [7,9] vs 17,7% [14,0]), zapalenie zatok (21,2% [18,4] vs 6,5% [5,1]), choroby grypopodobne (10,6% [9,2] vs 6,5% [5,1]) i zapalenie oskrzeli (10,6% [9,2] vs 3,2% [2,5]). Z kolei najczęściej pojawiającymi się SAEs były zakażenia (4,5% [3,9] vs 8,1% [6,4]).

Badacze podkreślili, że profil bezpieczeństwa z fazy z podwójnym zaślepieniem oraz z fazy OLE był zbliżony i nie odnotowano znamienych różnic między pacjentami stosującymi przez cały ten czas BEN, a chorymi, którzy w fazie OLE przeszli na terapię benralizumabem z mepolizumabu otrzymywanego w fazie z podwójnym zaślepieniem.

Benralizumab – badania obserwacyjne

Do analizy włączono 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, typu pretest/postest [klasyfikacja IVA wg AOTMiT], dwa w których dane zbierano w sposób prospektywny: *Nanzer 2020* i *BITE (Guntur 2021, NCT03010436)*, a pozostałe pięć było badaniami retrospektywnymi, prowadzonymi, z wyjątkiem jednego, w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE): *Bettiol 2023*, *Cottu 2023*, *Nolasco 2023*, *Nanzer 2024*, *Mümmeler 2024*. Badania uzyskały 5 do 7 punktów w skali NICE (na 8 możliwych).

Badania te różniły się pod względem wielkości próby i czasu obserwacji. *Nanzer 2020* i *BITE* były prowadzone w pojedynczych ośrodkach i oceniały niewielkie grupy chorych – 10 i 11, a okres obserwacji wynosił poniżej roku, 9,3 i około 11,2 miesiąca (40-48 tygodni). Z kolei retrospektywne badania były większe (odpowiednio 49 do 121 pacjentów) z uwagi na większą liczbę ośrodków, z których włączano uczestników (z wyjątkiem 17 uczestników w jednoośrodkowym badaniu *Mümmeler 2024*). W badaniach tych dane zbierano po 12 miesiącach leczenia benralizumabem lub po 2 latach (24 miesiące). Jedynie w *Cottu 2023* podano, że mediana okresu obserwacji wynosiła 23 miesiące (IQR: 9-34).

Wszystkie badania miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu stosowanego u pacjentów z EGPA, z towarzyszącą astmą, spełniających kryteria rozpoznania choroby wg ACR. Ogółem w analizowanych badaniach włączano chorych na aktywną postać EGPA, jednoznacznie opisaną jako nawrotowa lub oporna (*Bettiol 2023, Cottu 2023, Nolasco 2023, Nanzer 2024*), lub jako EGPA wymagająca leczenia podtrzymującego (*Nanzer 2020, BITE, Mümmeler 2024*). Łącznie we wszystkich badaniach oceniano populację 346 chorych na EGPA, od 10 do 121 chorych w poszczególnych badaniach.

We wszystkich badaniach benralizumab podawano podskórnie (SC) w dawce 30 mg. Pierwsze czy iniekcje podawano co 4 tygodnie (Q4W), a następnie lek podawano co 8 tygodni (Q8W). Schemat ten odbiega od zalecanego w leczeniu EGPA, gdzie zalecane dawkowanie benralizumabu wynosi 30 mg SC co 4 tygodnie (Q4W). Należy jednak zaznaczyć, że badania obserwacyjne prowadzone były w okresie, kiedy benralizumab nie był jeszcze rutynowo stosowany w leczeniu EGPA, a w niektórych badaniach podano wręcz, że lek stosowany był poza wskazaniem (*off-label*), gdyż ówczesnie nie był jeszcze zatwierdzony do stosowania we wskazaniu EGPA, w związku z czym lek podawaniu w dawkowaniu zalecanym dla ciężkiej astmy eozynofilowej.

Skuteczność kliniczna

W analizowanych badaniach obserwacyjnych oceniano skuteczność terapii benralizumabem chorych na EGPA. Dodatkowo w badaniu *Nolasco 2023*, w ramach podgrup, oprócz oceny benralizumabu, przedstawiono również ocenę terapii mepolizumabem. W badaniu *Cottu 2023* z kolei oprócz wyniki dla populacji ogólnej, przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania (lub nie) mepolizumabu.

W ramach oceny klinicznej w badaniach retrospektywnych jako główny punkt końcowy analizowano częstość występowania remisji klinicznej (w niektórych badaniach nazywanej odpowiedzią całkowitą), zdefiniowanej jako: brak aktywności choroby (wynik BVAS = 0) i zmniejszenie dawki prednizonu do ≤ 4 mg/dobę. Ponadto jako kolejny istotny punkt końcowy oceniano wpływ stosowania benralizumabu na zmniejszenie zużycia doustnych GKS. W badaniach oceniano także niepowodzenie leczenia i nawroty choroby, częstość zaostrzeń EGPA i astmy, oznaki i objawy EGPA (zajęcie narządów), ocenę czynności płuc, oraz wyniki zgłaszane przez pacjentów na podstawie kwestionariuszy dotyczących aktywności EGPA.

W badaniach prezentowano wyniki na poszczególnych etapach leczenia benralizumabem. We wszystkich dostępne były wyniki po 12 miesiącach leczenia (w *Nanzer 2020* po 48 tygodniach, czyli około 11,2

miesiącach), a w badaniach *Cottu 2023*, *Nolasco 2023* i *Nanzer 2024* także po 24 miesiącach. Badanie *BITE* ze względu na odmienną metodykę, składającą się z kilku etapów prezentowało wyniki w momencie rozpoczęcia leczenia BEN (faza wstępna), w trakcie leczenia (kolejne 24 tygodnie), w momencie zakończenia leczenia [EOT] (4 tyg. po podaniu ostatniej dawki leku i monitorowania bezpieczeństwa [kolejne 8 tyg.], łącznie 12 tygodni – pacjenci nie otrzymywali benralizumabu).

Remisja kliniczna, odpowiedź na leczenie, nawroty choroby. Po 12 miesiącach leczenia częstość remisji klinicznej wynosiła od 46,4% (*Bettiol 2023*) do prawie 70% (67,1% i 69,2% odpowiednio *Nanzer 2024* i *Nolasco 2023*). W dłuższym okresie obserwacji, po około 24 miesiącach, odsetki remisji wynosiły 49% (*Cottu 2023*) do 67,9% (*Nanzer 2024*). Uzyskiwane wyniki różniły się między badaniami, na co na pewno miały wpływ różnice populacyjne (badania RWE). Rozpatrując remisję kliniczną wg kryteriów EULAR w badaniu *Nolasco 2023*, które są nieco mniej restrykcyjne, wystąpiła ona u większego odsetkach chorych: 69,2% po 12 mies. i 88,5% po 24 mies. (w porównaniu do odpowiednio 42,3% i 69,2% wg ogólnej definicji).

W badaniu *Bettiol 2023* raportowano nawrót po wcześniejszej odpowiedzi całkowitej u 2/25 (8%) pacjentów w 6 miesiącu i 4/32 (12,5%) w 12 miesiącu. Z kolei w badaniu *Nolasco 2023* u 6/18 (33,3%) chorych uzyskujących remisję po 24 mies. leczenia wystąpił nawrót. Natomiast w badaniu *Nanzer 2024* 67,1% chorych z remisją kliniczną po 12 miesiącach byli także wolni od nawrotu choroby, a spośród 67,9% pacjentów z remisją po 2 latach, 43,3% było również wolnych od nawrotu. W tym najlepszą odpowiedź tzw. „*super-responders*” raportowano u 45,7% i 34,0% pacjentów odpowiednio po 1 roku i 2 latach.

Zaostrzenia choroby i manifestacje kliniczne. W badaniu *BITE* przedstawiono dane dotyczące zaostrzeń EGPA, a w *Cottu 2023* – zaostrzeń zapalenia naczyń, w pozostałych badaniach podano dane dotyczące częstości zaostrzeń astmy (*Bettiol 2023*, *Nolasco 2023*) lub zaostrzeniami ze strony układu oddechowego (*Mümmeler 2024*).

- *BITE* – zaostrzenia EGPA wystąpiły u wszystkich 10 (100%) chorych w różnych momentach badania. Średnia roczna częstość zaostrzeń była istotnie statystycznie niższa ($p=0,008$) w trakcie leczenia (1,5) w porównaniu do etapu przed leczeniem (skryning) i po zakończeniu leczenia (4,6).
- *Cottu 2023* – zaostrzenia zapalenia naczyń u 7 pacjentów (11%), o medianie czasu trwania wynoszącej 10 miesięcy (IQR: 7–14).

- *Bettiol 2023* – odsetek pacjentów z zaostrzeniami astmy zmniejszył się wraz z rozpoczęciem stosowania benralizumabu: ≥ 1 ciężkie zaostrzenie astmy – z 66,1% do 5,9%; ≥ 1 ratunkowe podanie OCS – z 65,3% do 10,6%; ≥ 1 ratunkowe podanie SABA – z 52,1% do 3,5%; ≥ 1 ratunkowe podanie antybiotyku – z 33,1% do 3,5%; ≥ 1 przyjęcie na SOR związane z astmą – z 15,7% do 3,5% w 12 miesiącu.
- *Nolasco 2023* – u 61,5% chorych nie wystąpiły zaostrzenia astmy.
- *Mümmeler 2024* – istotne statystycznie zmniejszenie częstości zaostrzeń ze strony układu oddechowego: mediana na początku 1 (IQR: 0-1) vs w 12 miesiącu 0 (IQR: 0-0), $p < 0,01$.

Leczenie towarzyszące i zużycie doustnych GKS. W analizowanych badaniach uczestniczyli chorzy z niekontrolowanymi objawami choroby mimo stosowania doustnych leków GKS. Ogółem w trakcie leczenia benralizumabem w badaniach uzyskano istotną redukcję dobowej dawki doustnych GKS, a u niektórych chorych udało się całkowicie odstawić GKS bez pogorszenia stanu pacjenta.

- *Nanzer 2020* – istotna statystycznie redukcja mediany dobowej dawki doustnych GKS z 15 mg/d (IQR: 10-20) do 5 mg/d (IQR: 1-6,5) odpowiednio w 24 i 48 tyg., zmiana była istotna statystycznie: $p = 0,0018$. Mediana redukcji dawki prednizolonu wyniosła 65% w 48 tyg., a 89% chorych uzyskało medianę redukcji dawki o $\geq 50\%$.
- *BITE* – istotna statystycznie redukcja mediany dobowej dawki doustnych GKS z 15 (IQR: 10-15) w momencie rozpoczynania leczenia benralizumabem, i uległa redukcji do 2 (IQR: 0-13) na końcu leczenia. Wyniki pokazują, że minimalne zużycie zostało zmniejszone w fazie leczenia BEN i po leczeniu w porównaniu z fazą przed, ale wyższe zużycie prednizonu w rzeczywistości wzrosło po zakończeniu fazy leczenia, gdy pacjenci zaprzestali leczenia benralizumabem. W momencie zakończenia leczenia 80% chorych stosowało dawkę < 5 mg/d, 50% uzyskało całkowite wycofanie prednizonu, a 30% nie uzyskało zmniejszenia dawki.
- *Bettiol 2023* – istotna statystycznie redukcja mediany dobowej dawki doustnych GKS z 10,0 mg/d (IQR: 5,0-12,5) do 2,5 mg/d (IQR: 0,0-5,0) w 12 mies. Odsetek stosujących GKS zmniejszył się z 93% do 62% w 12 mies.; konwencjonalne syntetyczne LMPCh – redukcja z 33% do 21%; ICS/LABA – redukcja z 97% do 80%, terapia wziewna przy zajęciu ENT – redukcja z 64% do 47% w 12 miesiącu.
- *Cottu 2023* – redukcja mediany dobowej dawki prednizonu z 10 mg/d (IQR: 7-16) do 0 (IQR: 0-5) w 24 miesiącu. Całkowita redukcja GKS – 37,7% chorych. Wycofanie dodatkowego leku immunosupresyjnego – 25,0%.

- *Nolasco 2023* – istotna statystycznie redukcja dawki doustnych GKS w miesiącach 3, 6, 12, 24. Całkowita redukcja GKS – 32% chorych; redukcja dawki o $\geq 75\%$ – 76% chorych; uzyskanie dawki ≤ 5 mg/d – 100% w 24 miesiącu. Ogółem jakąkolwiek redukcję dawki ($>0\%$) uzyskało 96% chorych w 24 miesiącu.
- *Nanzer 2024* – redukcja średniej dobowej dawki doustnych GKS z 13,1 mg/d (10,5) do 3,6 mg/d (SD: 6,6) po 2 latach. Całkowita redukcja GKS – 68,3% chorych; redukcja dawki o $>50\%$ – 78,0% chorych po 2 latach.
- *Mümmeler 2024* – istotna statystycznie redukcja mediany dobowej dawki doustnych GKS z 8 mg/d (IQR: 4-15) do 2 mg/d (IQR: 0-5) w 12 mies., $p=0,003$. Całkowita redukcja GKS – 46% chorych w 12 miesiącu.

Biomarkery stanu zapalnego i aktywności choroby. Hipereozynofilia (zwiększona liczba eozynofili w krwi) jest cechą charakterystyczną i biomarkerem stanu zapalnego chorych na EGPA. W analizowanych badaniach w wyniku leczenia benralizumabem zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby eozynofili w krwi, przeważnie całkowite.

- *Nanzer 2020* – całkowita redukcja eozynofili z krwi.
- *Nolasco 2023* – w trakcie leczenia mediana liczby eozynofili wynosiła 0 komórek/ μl (IQR: 0-0), $p<0,0001$ w każdym punkcie czasowym.
- *BITE* – istotna redukcja liczby eozynofili pomiędzy etapem przed leczeniem BEN vs w trakcie leczenia, średnia geometryczna 265 vs 1,1 komórek/ μl , $p<0,0001$.
- *Bettiol 2023* – istotna redukcja mediany liczby eozynofili z 570,0 komórek/ μl (IQR: 410,0-1088,0) do 0,0/ μl (IQR: 0,0-10,0) w 12 mies., $p<0,0001$ (u chorych z dostępnymi danymi dla wszystkich punktów czasowych, test Dunn's dla par porównań).
- *Mümmeler 2024* – redukcja mediany liczby eozynofili z 0,12 komórek/l (IQR: 0,05-0,34) do 0 komórek/l (IQR: 0-0) w 12 miesiącu.
- *Cottu 2023* – u większości pacjentów liczba eozynofili była niewykrywalna podczas obserwacji.

Inne markery stanu zapalnego – nie wykazano istotnych statystycznie zmian wartości w trakcie leczenia – liczba białych krwinek we krwi, CRP, troponina T, kreatynina w *Nanzer 2020*; ESR, CRP, IgE w *BITE*. Natomiast w badaniu *Nolasco 2023* raportowano istotną redukcję mediany liczby bazofili we krwi po 12 mies., z 70 komórek/ μl (IQR: 40,5-92,5) do 0 (IQR: 0-30), $p<0,0001$.

Ocena czynności płuc. Ocena czynności płuc wykonywano za pomocą oceny zmian wartości parametrów spirometrycznych (FEV1, FVC, FEF, MEF, RV) oraz zmian zawartości FeNO w wydychanym powietrzu.

- *Nanzer 2020* – brak istotnych statystycznie zmian wartości parametrów spirometrycznych w trakcie leczenia (ocena zmian wartości FEV1).
- *BITE* – brak istotnych statystycznie zmian na poszczególnych etapach badania; co prawda średnia wartość należącej FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela była wyższa w trakcie fazy leczenia benralizumabem w porównaniu z okresem przed leczeniem (skryning), etapem leczenia wstępnego i etapem wyflukiwania po leczeniu, ale uzyskane wartości nie różniły się istotnie statystycznie, $p=0,25$.
- *Bettiol 2023*, *Cottu 2023*, *Mümmeler 2024* – korzystny i istotny statystycznie wpływ leczenia benralizumabem na czynność płuc.
- *Bettiol 2023* – istotna statystycznie poprawa wartości należącej FEV1; wzrost mediany wartości z 78,0% do 95,0% w 12 miesięcy, $p<0,0001$ (u chorych z dostępnymi danymi dla wszystkich punktów czasowych, test Dunn's dla par porównań).
- *Cottu 2023* – istotna statystycznie poprawa analizowanych parametrów spirometrycznych: zwiększenie wartości FEV1, FVC% i FEV1/FVC% względem wartości początkowej w kolejnych miesiącach leczenia, aż do 12 i 24 miesiąca. Średnia wartość FEV1 wzrosła z 2,45 l do 2,78 l po 2 latach leczenia benralizumabem, a średnia wartość należącej FEV1 – z 73,9% do 85,1% po 2 latach. Ocena FEF25-75% – brak istotnych statystycznie zmian w czasie.
- *Mümmeler 2024* – istotna statystycznie poprawa niektórych z analizowanych parametrów spirometrycznych – wartości należącej FEV1 (zwiększenie z 75% do 82% w 12 mies., $p=0,04$) i wartości należącej MEF25-75 (zwiększenie z 44% do 58% w 12 mies., $p<0,01$). Ocena FVC i RV – brak istotnych statystycznie zmian w czasie.

Wzrost FeNO w wydychanym powietrzu świadczy o zwiększonym stanie zapalnym dróg oddechowych, a więc o pogorszeniu się stanu pacjenta. W badaniach *Nanzer 2020*, *BITE* i *Mümmeler 2024* nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w trakcie leczenia.

Parametry oceny jakości życia i aktywności choroby. Narzędzia służące do oceny: kwestionariusz BVAS – ocena aktywności EGPA [wyższe wyniki → większe nasilenie/ciężkość choroby]; kwestionariusz ACQ/ACQ6 – ocena kontroli astmy [wyższe wyniki → gorsza kontrola astmy]; test ACT – ocena kontroli astmy [niższe wyniki → gorsza kontrola astmy]; kwestionariusz AQLQ – jakość życia związana z astmą

[niższe wyniki → pogorszenie stanu chorego]; test SNOT-22 – wpływ objawów zatokowo-nosowych na jakość życia [wyższe wyniki → gorsza HRQoL].

- Ocena aktywności choroby za pomocą kwestionariusza BVAS (Nanzer 2020) – zmniejszenie aktywności choroby – istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku z 7,91 (SD: 3,27) do 3,44 (SD: 2,99) w 48 tygodniu, $p=0,0007$; zmniejszenie mediany wyniku z 3,0 (IQR: 2,0-8,0) do 0,0 (IQR: 0,0-1,0) w 12 miesiącu (Bettiol 2023). Z kolei w dłuższym okresie obserwacji, po 24 miesiącach leczenia benralizumabem w badaniu Cottu 2023 stwierdzono całkowitą utratę aktywności choroby [BVAS =0] (Cottu 2023) – zmniejszenie mediany wyniku z 2 (IQR: 2-4) do 0 (IQR: 0-0) w 24 miesiącu leczenia. Istotna redukcja wyniku BVAS względem wartości początkowej: Nolasco 2023, Nanzer 2024 ($p<0,0001$). Odsetek pacjentów z chorobą aktywną [BVAS >0] – zmniejszył się z 77,1% do 7,5% po 2 latach (Nanzer 2024). W badaniu BITE – brak istotnych statystycznie zmian wyniku BVAS od rozpoczęcia badania do jego zakończenia.
- Ocena kontroli astmy za pomocą kwestionariusza ACQ (Nanzer 2020 i Nanzer 2024) – istotna poprawa kontroli astmy; redukcja średniego wyniku ACQ z 2,13 (SD: 0,98) na początku badania do 1,03 (SD: 0,71) po 48 tygodniach (ok 11,2 mies.), $p=0,012$ (Nanzer 2020); oraz redukcja średniego wyniku ACQ6 z 1,6 (SD: 1,3) do 1,0 (SD: 1,1) po 2 latach, $p<0,05$ (Nanzer 2024). W badaniu BITE średni wynik ACQ był istotnie wyższy po zakończeniu leczenia benralizumabem niż w trakcie leczenia, $p=0,01$ – co świadczy o tym, że zaprzestanie stosowania tego leku skutkowało pogorszeniem kontroli astmy.
- Ocena kontroli astmy za pomocą testu ACT (Mümmeler 2024, wyniki dostępne u 8/15 chorych) – poprawa kontroli astmy, ale obserwowane zmiany nieistotne statystycznie; wzrost mediany wyniku z 18 (IQR: 14-22) do 23 (IQR: 21-25) w 12 miesiącu. W przypadku analizy odsetka chorych uzyskujących dobrze kontrolowaną astmę (ACT ≥ 20), częściowo kontrolowaną astmę (ACT 16-19) lub brak kontroli astmy (ACT <16), wykazano, że po 12 miesiącach leczenia benralizumabem istotnie więcej chorych uzyskało kontrolę astmy, $p=0,029$.
- Jakość życia związana z astmą na podstawie AQLQ (Nanzer 2020) – istotna w wyniku leczenia benralizumabem: zwiększenie średniego wyniku z 4,15 (SD: 1,41) do 5,5 (SD: 1,27) w 48 tyg., $p=0,013$. Przeciwnie, w BITE – brak istotnych statystycznie zmian wyniku AQLQ od rozpoczęcia badania do jego zakończenia.
- Ocena wpływu manifestacji zatokowo-nosowych za pomocą kwestionariusza SNOT-22 (Nanzer 2020) – istotna poprawa w wyniku leczenia benralizumabem; zmniejszenie średniego wyniku z 5,7 (SD: 20,8) do 20,9 (SD: 12,5) w 48 tyg., $p=0,004$.

- *Nanzer 2020* – istotnie lepsza kontrola choroby w wyniku leczenia benralizumabem.
- Manifestacje kliniczne związane z EGPA (*Bettiol 2023*) – redukcja odsetka pacjentów z aktywnymi manifestacjami płucnymi, ENT i ogólnoustrojowymi oraz neuropatią obwodową.

Dodatkowe analizy na podstawie pojedynczych badań. W badaniu *Nolasco 2023* przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie aktualnie stosowanego leczenia – benralizumabem lub mepolizumabem (jednak leki te nie stanowiły pełnoprawnych grup kontrolnych, lecz wyróżniono je w ramach analizy podgrup, a główne wyniki prezentowano dla całej populacji leczonej lekami biologicznymi anty-IL-5/Ra).

Autorzy badania na podstawie uzyskanych wyników wskazują, że zarówno benralizumab, jak i mepolizumab są skuteczne w kontrolowaniu objawów EGPA ze strony układu oddechowego i ogólnoustrojowego, jednocześnie wywierając korzystne długoterminowe efekty leczenia i umożliwiają zmniejszenie zużycia doustnych GKS/LMPCh.

Bezpieczeństwo

Ogółem we wszystkich badaniach benralizumab był dobrze tolerowany. W badaniach *BITE* i *Nolasco 2023* stwierdzono, że większość odnotowanych AEs miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i (w *BITE*) nie uznano ich za związane z benralizumabem. W badaniu *Nanzer 2020* nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych ograniczających leczenie, a w *Nanzer 2024* nie odnotowano żadnych poważnych (*severe*) AEs. Autorzy badania *Mümmeler 2024* podali informację, że podczas terapii benralizumabem zdarzenia niepożądane są minimalne w porównaniu z GKS lub klasycznymi lekami immunosupresyjnymi i leczenie benralizumabem może potencjalnie zmniejszyć zużycie niektórych z tych terapii.

11 Dyskusja

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA) jest rzadką chorobą autoimmunologiczną o szerokim spektrum objawów klinicznych, w tym martwiczym zapaleniem ziarniniakowym z obfitym naciekiem eozynofilowym w różnych tkankach i narządach, często zajmującym drogi oddechowe, oraz martwiczym zapaleniem głównie małych i średnich naczyń, związanym z astmą i eozynofilią (*Musiak 2023*). Kluczowe znaczenie dla patofizjologii wszystkich faz EGPA mają eozynofile (*Wechsler 2023a*). Szacuje się, że zapadalność na EGPA ogółem wynosi około 0,5-6,8/mln rocznie, a chorobowość 10-14/mln rocznie (*Wiatr 2013*). Z kolei, roczna zachorowalność w Europie waha się w zakresie 0,5-3,7/mln. Ogólna chorobowość EGPA wynosi 1,5/100 000 (dane z portalu *ORPHANET*). Choć EGPA pozostaje rzadką chorobą, jej częstość występowania jest ponad 10-krotnie wyższa u pacjentów z astmą.

Pacjenci z EGPA mają gorszą jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu do ogólnej populacji (*Hinojosa-Azaola 2018, Sokołowska 2013, Tomasson 2019*). Chorzy na analizowane schorzenie generują wysokie koszty ekonomiczne dla sektora zdrowia i zgłaszają negatywny wpływ na swoją produktywność zawodową. Badania wskazują, że zwiększone wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej w przypadku EGPA jest związane głównie z hospitalizacjami, przyjęciami na oddział ratunkowy, wizytami ambulatoryjnymi, wizytami domowymi oraz wizytami u lekarza ogólnego (*Dolin 2024*). Ocenia się, że pięcioletnie wskaźniki śmiertelności dla pacjentów z EGPA mieszczą się w zakresie od 12% do 45% (*Cler 2024*). Przyczynami zgonu są najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa (*Musiak 2023*).

Przez wiele lat podstawą standardu opieki nad chorymi na EGPA były systemowe kortykosteroidy (*Wechsler 2023a*). Wciąż jednak nie zostało ustalone optymalne dawkowanie początkowe GKS, jak również optymalne metody zmniejszania ich dawek u chorych na EGPA (*Watanabe 2023*), co skutkuje wysoką skumulowaną ekspozycją na tę grupę substancji, stanowiąc dodatkowe źródło choroby związanej z przewlekłą steroidoterapią (*Wechsler 2023a*). Przewlekłe stosowanie doustnych GKS wiąże się z ryzykiem infekcji oportunistycznych, takich jak zapalenie płuc, oraz rozwojem chorób współistniejących, w tym cukrzycy, osteoporozy, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek, otyłości i zaburzeń psychicznych, np. lęku i depresji (*Price 2018, Volmer 2018*). Charakterystyczne dla chorych na EGPA jest zatem wysokie obciążenie chorobą i złe rokowania, wynikające zarówno z powikłań związanych z chorobą, jak i powikłań związanych z leczeniem immunosupresyjnym (*ACR/VF 2021, Emmi 2023, EULAR 2022, Groh 2015*). Celem najnowszych kierunków leczenia przyczynowego pacjentów z EGPA jest

kontrola aktywnego zapalenia i supresja odpowiedzi immunologicznej w celu wywołania długotrwałej remisji i zapobiegania nawrotom choroby, z jednoczesną minimalizacją stosowanej dawki GKS i toksyczności leków. W chwili obecnej jedyną opcją w leczeniu przyczynowego dopuszczoną do stosowania u chorych na EGPA są leki biologiczne, mepolizumab i benralizumab. Benralizumab, który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z receptorem IL-5 i bezpośrednio oraz szybko depletującym eozynofile we krwi, co może mieć bezpośrednie przełożenie na wymienione wyżej wyniki kliniczne, obserwowane w terapii chorych z EGPA. Udostępnienie chorym na EGPA benralizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczenia tej grupy chorych, zgodną z obecnym stanem wiedzy (*APD Fasentra 2024*).

W związku z powyższym, wykonana analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa benralizumabu w leczeniu dorosłych chorych na nawracającą lub oporną eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA). Jako komparator w przeprowadzonym porównaniu wybrano mepolizumab (dodany do stosowanego już u pacjenta schematu leczenia), który aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują jako standard postępowania w terapii analizowanej jednostki chorobowej (*APD Fasentra 2024*). Lek ten jest zarejestrowany do stosowania w zbliżonej do wnioskowanej dla leku Fasentra® populacji docelowej tj. w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie EGPA (*ChPL Nucala 2024*). W wiarygodnym badaniu RCT *MIRRA* wykazano znamienne wyższość mepolizumabu nad PBO+SoC (*Wechsler 2017*). Próba wykonania porównania pośredniego benralizumabu z PBO/SoC wiąże się z istotnymi ograniczeniami i biorąc pod uwagę rzadkość schorzenia oraz znaczącą heterogeniczność jednostki chorobowej (możliwość zajęcia różnych układów i narządów) w kontekście porównania vs PBO/SoC należy poprzestać na pośrednim wnioskowaniu: potwierdzenie nie gorszej efektywności klinicznej benralizumabu i mepolizumabu oraz udokumentowana wyższość mepolizumabu nad SoC.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną wieloośrodkową próbę kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, *MANDARA* [NCT04157348], w której przedstawiono bezpośrednio porównanie benralizumabu w dawce 30 mg (podskórnie w 1 iniekcji) co 4 tygodnie (Q4W) z mepolizumabem podawanym w dawce 300 mg (podskórnie w 3 iniekcjach), również co 4 tygodnie (Q4W). Badaną populację stanowili chorzy na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, u których występowała astma i eozynofilia oraz przynajmniej dwie cechy charakterystyczne dla tego schorzenia. EGPA musiała mieć charakter nawracający lub być oporna na leczenie, co określono konkretnymi definicjami.

W analizie wykazano, że benralizumab charakteryzuje nie mniejsza skuteczność niż mepolizumab pod względem indukowania u chorych remisji, zdefiniowanej jako uzyskanie wyniku BVAS = 0 i dawki doustnych GKS ≤ 4 mg/dziennie w 36. i 48. tygodniu. Opisywaną remisję uzyskało odpowiednio 59,2% i 56,5% chorych, a różnica między grupami wyniosła -2,71 p.p. (95% CI: -12,54 p.p.; 17,96 p.p.), a zatem spełniła założenia hipotezy *non-inferiority* przyjęte w badaniu *MANDARA*. Co więcej, pozostałe dostępne dane wskazują, że uzyskana remisja była trwała, gdyż 42% pacjentów z grupy BEN i 36% chorych z grupy MEP, którzy osiągnęli ją w ciągu pierwszych 24 tygodni, utrzymało ją do 52. tygodnia. Ponadto w obu wyróżnionych grupach interwencji roczna częstość nawrotów była podobna i wynosiła około 0,50, a ryzyko pojawienia się pierwszego nawrotu nie różniło się znamienne między benralizumabem, a mepolizumabem, HR = 0,98 (95% CI: 0,53; 1,82). Jednocześnie nie zaobserwowano znamienych różnic między analizowanymi interwencjami w ocenie korzyści klinicznej, odpowiedzi całkowitej, parametrów oddechowych przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, kontroli astmy, jak i jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa (tak w fazie z podwójnym zaślepieniem, jak i fazie OLE), który był zgodny z obserwacjami z poprzednich badań z użyciem benralizumabu i mepolizumabu. Dostępne dane wskazują, że leczenie benralizumabem w porównaniu do mepolizumabu powoduje co najmniej podobną wielkość i szybkość deplekcji eozynofilii i zmniejszenie lub możliwość odstawienia doustnych GKS (w niektórych punktach końcowych zależnie od definicji wielkości redukcji i czasu oceny odnotowano nominalne różnice na korzyść benralizumabu, jednak jak zaznaczają autorzy badania przełożenie tego na korzyści kliniczne wymaga dalszych obserwacji)

Dodatkowo w badaniu *MANDARA* zgodnie z protokołem badacze przeprowadzili również porównanie odsetka pacjentów z remisją z historycznymi grupami placebo i MEP, pochodzących ze wspomnianego wcześniejszego badania RCT porównującego mepolizumab i PBO (+SoC) (*MIRRA, Wechsler 2017*). W porównaniu do historycznej grupy placebo benralizumab istotnie, blisko 20-krotnie zwiększał prawdopodobieństwo remisji EGPA. Odnotowano także jednocześnie znamienne wyższą skuteczność mepolizumabu w badaniu *MANDARA* w odniesieniu do historycznego mepolizumabu w *MIRRA*, co może świadczyć o heterogeniczności obu badań.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego poszukiwano również innych badań oceniających benralizumab w docelowej populacji raportu. W wyszukiwaniu nie wprowadzono ograniczenia dla rodzaju badań – rozpatrywano również próby bez randomizacji (obserwacyjne, kohortowe), bez względu na obecność grupy kontrolnej. Ważne jednak było, aby EGPA stanowiła w nich populację docelową analizy – wykluczano badania ukierunkowane na populację chorych na astmę, w których EGPA stanowiła jedynie rozpoznanie towarzyszące, a wyniki dla EGPA prezentowano w ramach analizy

podgrup. Ze względu na status choroby sierocej, włączano również małe badania obserwacyjne, dla których jednak wyniki prezentowano w sposób całościowy (wykluczano opisy pojedynczych przypadków lub serii przypadków bez agregacji danych). Stosując takie kryteria, do niniejszego raportu włączono 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, 2 prospektywne: *Nanzer 2020* i *BITE (Guntur 2021, NCT03010436)*, oraz 5 retrospektywnych: *Bettiol 2023*, *Cottu 2023*, *Nolasco 2023*, *Nanzer 2024*, *Mümmeler 2024*. Wszystkie te badania zaprojektowano w metodyce badań pretest/postest; klasyfikacja IVA wg AOTMiT – porównujących wyniki uzyskiwane w trakcie leczenia benralizumabem do wyników uzyskiwanych przez pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Jedynie badanie *BITE* było finansowane przez firmę farmaceutyczną. Pozostałe badania nie były finansowane ze źródeł zewnętrznych, a *Nolasco 2023* nie podano informacji na ten temat. We wszystkich badaniach autorzy podali szczegółowe informacje o braku lub obecnym wsparciu finansowym od firm farmaceutycznych oraz na temat potencjalnego konfliktu interesów (lub jego braku). Badanie *BITE* było badaniem pilotażowym o rozbudowanym schemacie. Składało się z 4 faz/etapów: skryningu poprzedzającego rozpoczęcie badania; fazy wstępnej (*wash-in phase*), w której rozpoczynano podawanie benralizumabu, dawka prednizonu pozostawała stabilna, a badany lek mógł osiągnąć stan stacjonarny; fazy leczenia benralizumabem trwającej do 4 tygodnie po ostatnim podaniu leku, w której podejmowano próbę redukcji dawki kortykosteroidów; oraz etapu wypłukiwania (*washout*) leku po zakończeniu jego stosowania i monitorowaniu bezpieczeństwa (pacjenci nie otrzymywali już benralizumabu). Badanie to oceniało szerzej leczenie benralizumabem – analizowano wpływ leczenia na zużycie GKS oraz zaostrzenia choroby, ale oceniało także skutek odstawienia benralizumabu.

Badania retrospektywne (z wyjątkiem jednego) prowadzone były w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), a badania prospektywne prowadzono w pojedynczych placówkach medycznych dedykowanych EGPA. Pacjentów obserwowano w warunkach wielodyscyplinarnych, pod okiem lekarzy pulmonologii, otorynolaryngologii i reumatologii lub, w przypadku badań retrospektywnych, uwzględniano dane na podstawie rekordów medycznych. Populacja włączona do tych badań była bardzo heterogeniczna, jako że ze względu na obserwacyjny charakter opisywanych badań kryteria włączenia nie były bardzo szczegółowe i włączały szeroko populację chorych na EGPA, zazwyczaj bez sprecyzowanych kryteriów wykluczenia. Można więc założyć, że populacja analizowana w badaniach obserwacyjnych dobrze odzwierciedla rzeczywistą populację chorych na EGPA, która będzie leczona benralizumabem po uzyskaniu refundacji.

Benralizumab okazał się obiecującą metodą leczenia EGPA – leczeni pacjenci znacznie zmniejszyli zapotrzebowanie na doustne glikokortykosteroidy i inne leki stosowane w ramach terapii związanej z

towarzyszącą astmą i objawami związanymi z zajęciem poszczególnych narządów. Leczenie benralizumabem poprawiło również objawy kliniczne i wyniki zgłaszane przez pacjentów, w których wykazano korzystny wpływ na zmniejszenie aktywności EGPA (kwestionariusz BVAS), poprawę kontroli astmy (ACQ/ACQ6, ACT), poprawę jakości życia związanej z astmą (kwestionariusz AQLQ) oraz zmniejszenie nasilenia manifestacji zatokowo-nosowych (SNOT-22). Zaobserwowano również, w badaniu pilotażowym *BITE*, że benralizumab bezpiecznie zmniejsza ogólnoustrojową dawkę kortykosteroidów i częstość zaostrzeń EGPA u pacjentów z opornym na leczenie EGPA zależnym od kortykosteroidów. Ponadto, dane RWE sugerują, że leki biologiczne anty-IL-5/Ra (benralizumab, mepolizumab) są skuteczne i bezpieczne w dłuższej perspektywie jako leczenie uzupełniające (*add-on*) u pacjentów z EGPA. Terapia benralizumabem w ramach RWE wiąże się z poprawą czynności oddechowej pacjentów i redukcją manifestacji ENT (uszy, nos, gardło) EGPA oraz zmniejszeniem ogólnej aktywności choroby. W trakcie leczenia benralizumabem obserwuje się istotne zmniejszenie liczby eozynofilii, już po 3 miesiącach leczenia, potwierdzając znany, silny wpływ leku na tą redukcję, skutkujący często całkowitą redukcją liczby eozynofilii. W badaniu *Nolasco 2023* prezentującym również wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie aktualnie stosowanego leczenia biologicznego anty-IL-5/Ra – benralizumabem lub mepolizumabem, wskazano, że zarówno benralizumab, jak i mepolizumab są skuteczne w kontrolowaniu objawów EGPA ze strony układu oddechowego i ogólnoustrojowego, jednocześnie wywierając korzystne długoterminowe efekty leczenia i umożliwiają zmniejszenie zużycia OCS/LMPCh. Wykazano jednak, w analizie podgrup wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania/lub nie mepolizumabu w ramach badania *Cottu 2023*, że skuteczność benralizumabu zmniejsza się u chorych po wcześniejszym niepowodzeniu mepolizumabu.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że benralizumab, podobnie jak mepolizumab, charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa – lek był dobrze tolerowany, a obserwowane zdarzenia niepożądane w większości miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Autorzy retrospektywnego badania RWE wnioskowali, że zdarzenia niepożądane występujące podczas terapii benralizumabem są minimalne tj. mniej nasilone/ciężkie w porównaniu z GKS lub klasycznymi lekami immunosupresyjnymi. Wyniki te wskazują więc, że zastosowanie leczenia benralizumabem nie tylko umożliwia zmniejszenie zużycia terapii dodatkowych, jak GKS, ale jednocześnie korzystanie wpływa na obciążenie terapią pacjentów, poprzez zmniejszenie ryzyka występujących przy ich stosowaniu działań niepożądanych.

Uzyskane wyniki sugerują, że benralizumab jest skutecznym sposobem leczenia EGPA w rzeczywistej praktyce klinicznej. Lek ten umożliwia skuteczną kontrolę oddechowych i ogólnoustrojowych manifestacji EGPA, zmniejsza częstość zaostrzeń choroby, przy dobrym profilu bezpieczeństwa, wywierając

korzystne długoterminowe efekty terapii i umożliwiając znaczne lub całkowite zmniejszenie zużycia dostępnych GKS i/lub LMPCh. Dlatego umożliwienie finansowania produktu leczniczego Fasentra® w ramach programu lekowego chorym na EGPA stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną tej grupy chorych.

12 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Odnaleziono jedną próbę kliniczną z randomizacją, porównującą bezpośrednio benralizumab z mepolizumabem, stosowanych z terapią standardową, u pacjentów z EGPA, *MANDARA* – jednakże, badanie to było przeprowadzone na dużej liczbie pacjentów – łącznie 140 chorych, (należy podkreślić, że oceniane schorzenie należy do chorób rzadkich) oraz z podwójnym zaślepieniem, co wzmacnia jego jakość metodologiczną i wiarygodność otrzymanych wyników; uzyskane rezultaty znalazły też swoje potwierdzenie w dodatkowych 7 badaniach bez randomizacji, które także zostały uwzględnione w niniejszym raporcie i wzmocniły jego wnioskowanie.
- Obecnie w warunkach polskich pacjenci z aktywną postacią EGPA wymagający leczenia biologicznego z powodu choroby nawracająco-ustępującej lub odpornej na leczenie mają dostęp do leczenia mepolizumabem w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Oba leki biologiczne – mepolizumab i benralizumab są zarejestrowane i będą stosowane w tej samej populacji chorych na nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie EGPA. Z tego powodu mepolizumab można uznać za refundowany komparator dla benralizumabu. Dodatkowo w związku z trwającym procesem refundacyjnym dla mepolizumabu w leczeniu chorych na eozynofilową ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (poszerzenie programu lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy [ICD-10: J45, J82]”)¹ należy przypuszczać, że w chwili rozpoczęcia procesu oceny dla leku Fasentra® w docelowej populacji chorych na EGPA rozpoczęta już będzie pełna refundacja mepolizumabu (nie tylko w ramach wniosków RDTL). Wobec powyższego tym bardziej należy uznać za zasadne uwzględnienie mepolizumabu jako komparatora dla benralizumabu we wnioskowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę powyższe główny cel raportu to porównanie tych dwóch leków biologicznych w leczeniu EGPA. W ramach niego na podstawie wiarygodnego badania RCT wykazano, że benralizumab jest nie gorszy niż mepolizumab w ocenie istotnych klinicznie punktów końcowych, jak remisje EGPA oraz charakteryzuje się co najmniej podobną skutecznością w ocenie

¹ <https://www.rynekzdrowia.pl/choroby-rzadkie/Rzadkie-choroby-eozynofilowe-Wiceminister-Milkowski-o-refundacji-nowych-lekow,257689,1024.html>; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8383-33-2024-zlc>

pozostałych parametrów (nawroty EGPA, ciężkość objawów, kontrola astmy oraz zajęcia nosa i zatok, jakość życia, bezpieczeństwo), a zwłaszcza szybkości i wielkości zmniejszania eozynofilii oraz dawki doustnych GKS. Brak różnic z mepolizumabem potwierdzono także w badaniu obserwacyjnym (*Nolasco 2023*). Jednocześnie należy zaznaczyć, że w wiarygodnym badaniu RCT *MIRRA* z kolei wykazano znamienne wyższość mepolizumabu nad PBO+SoC (*Wechsler 2017*). Dodatkowo w badaniu *MANDARA* zgodnie z protokołem badacze przeprowadzili również porównanie odsetka pacjentów z remisją z historycznymi grupami placebo i MEP, pochodzących ze wspomnianego wcześniejszego badania RCT porównującego mepolizumab i PBO (+SoC) (*MIRRA, Wechsler 2017*). W porównaniu do historycznej grupy placebo benralizumab istotnie, blisko 20-krotnie zwiększał prawdopodobieństwo remisji EGPA. Odnotowano także jednocześnie znamienne wyższą skuteczność mepolizumabu w badaniu *MANDARA* w odniesieniu do historycznego mepolizumabu w *MIRRA*, co może świadczyć o heterogeniczności obu badań. Zatem można wnioskować, że potencjalna próba wykonania porównania pośredniego benralizumabu z PBO/SoC wiąże się z istotnymi ograniczeniami i biorąc pod uwagę rzadkość schorzenia oraz znaczącą heterogeniczność jednostki chorobowej (możliwość zajęcia różnych układów i narządów) w kontekście porównania vs PBO/SoC można oprzeć się na dodatkowym pośrednim wnioskowaniu: potwierdzenie nie gorszej efektywności klinicznej benralizumabu i mepolizumabu oraz udokumentowana wyższość mepolizumabu nad SoC.

- Zapisy programu lekowego definiują aktywność choroby w kryteriach włączenia przy bardziej rozbudowanych kryteriach odnośnie leczenia EGPA (stosowanie GKS i immunosupresji) w porównaniu z kryteriami bliźniaczych pod tym względem badań *MANDARA* i *MIRRA*. Wyróżnienie dokładnie takiej populacji wśród badania *MANDARA* nie było możliwe. W populacji badań klinicznych potwierdzono nie gorszą efektywność benralizumabu w porównaniu z mepolizumabem i należy oczekiwać również analogicznej zależności wśród populacji programu lekowego.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Tylko dla głównego punktu końcowego w próbie *MANDARA* przedstawiono wynik miary efektu, na podstawie którego można było wnioskować o istotności statystycznej – w przypadku drugorzędowych punktów końcowych zaznaczono, że prezentowane dla nich w publikacji przedziały ufności nie zostały dopasowane pod względem wielokrotnego testowania, nie powinny więc służyć do wnioskowania o znamienności obserwowanego efektu między stosowanymi interwencjami (szczególną ostrożność należy zachować zwłaszcza w przypadku tworzonych *post hoc*

punktów końcowych obejmujących różne punkty czasowe oceny lub różne progi odcięcia) – czasem jednak w próbie podano nominalną wartość p (często jako informację z abstraktów konferencyjnych), a dodatkowo wszędzie, gdzie było to możliwe autorzy raportu obliczyli samodzielnie miary efektu dla wyników w grupach BEN i MEP, jednak zdarzyły się sytuacje, gdzie zaprezentowane dane były niewystarczające do takich analiz, np. w ocenie stopnia nasilenia choroby przez pacjenta w analizie PGIS.

- Badacze prowadzący próbę *MANDARA* zaznaczyli, że czas trwania fazy badania z podwójnym zaślepieniem, jak i zróżnicowanie w rozpoczęciu zmian w dawkowaniu doustnych GKS, mogły spowodować, że nie wszyscy uwzględnieni pacjenci byli w stanie zaprzestać stosowania doustnych GKS.
- W badaniach obserwacyjnych benralizumab podawano w dawce 30 mg SC, w schemacie co 4 tygodnie (Q4W) przez pierwsze 3 podania, a następnie co 8 tygodni (Q8W). Schemat ten odbiega od zalecanego w leczeniu EGPA, gdzie zalecane dawkowanie benralizumabu wynosi 30 mg SC co 4 tygodnie (Q4W) – dawkę terapeutyczną benralizumabu ustalono na podstawie wcześniejszych danych z badań klinicznych dotyczących ciężkiej astmy i zespołu hipereozynofilowego (HES), ponieważ uznano, że formalne badanie dotyczące ustalania dawki nie jest wykonalne ze względu na rzadkość występowania EGPA. Zatwierdzony schemat dawkowania benralizumabu w ciężkiej astmie to 30 mg podawane podskórnie co 4 tygodnie przez pierwsze 3 dawki, a następnie co 8 tygodni, jednakże w badaniach rejestracyjnych/kluczowych (*pivotal*) testowano również częstszy schemat dawkowania wynoszący 30 mg podskórnie co 4 tygodnie i nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy obiema częstotliwościami podawania. Uznano, że schemat dawkowania benralizumabu podskórnie 30 mg co 4 tygodnie jest konieczny w przypadku EGPA, ponieważ jest to choroba cięższa od astmy, często z zapaleniem naczyń innych narządów, a eozynofilia u pacjentów z EGPA jest często większa niż u pacjentów z astmą eozynofilową. Dane z badania klinicznego w HES potwierdzają stosowanie benralizumabu w dawce co 4 tygodnie w EGPA, ponieważ obciążenie eozynofilami w EGPA jest podobne do obserwowanego w HES, przy czym obie choroby mają również pewne wspólne cechy kliniczne i histologiczne. Benralizumab w dawce 30 mg co 4 tygodnie był dobrze tolerowany i skutecznie zmniejszał eozynofilię we krwi i tkankach u pacjentów z kilkoma podtypami klinicznymi HES. Profile bezpieczeństwa benralizumabu były spójne w przypadku obu schematów dawkowania. Należy jednak zaznaczyć, że badania obserwacyjne prowadzone były w okresie, kiedy benralizumab nie był jeszcze rutynowo stosowany w leczeniu EGPA, a w niektórych badaniach podano wręcz, że lek stosowany był poza wskazaniem (*off-label*), gdyż ówczesnie nie był jeszcze

zatwierdzony do stosowania we wskazaniu EGPA, w związku z czym lek podawaniu w dawkowaniu zalecanym dla ciężkiej astmy eozynofilowej.

- Głównym ograniczeniem badań bez randomizacji włączonych do raportu jest ich mała liczebność (10-11 w badaniach *Nanzer 2020*, *BITE*) oraz brak ramienia kontrolnego. Wynika to w dużej mierze z faktu, iż badania te prowadzone były w pojedynczych ośrodkach, a EGPA jest chorobą rzadką – zrekrutowanie większej liczby chorych było więc niemożliwe w danych ramach czasowych poszczególnych badań. W badaniach dane zbierano w sposób prospektywny, jednak badanie *Nanzer 2020* nie były badaniami klinicznymi, lecz obserwacyjnymi i w związku z tym istniało ryzyko popełnienia błędu stronniczości. Należy jednak nadmienić, że w badaniach tych uzyskano podobne efekty jak w badaniu pilotażowym *BITE* (NCT03010436), co wzmacnia wiarygodność prezentowanych wyników. Również potencjalnie krótki okres obserwacji (24 do 48 tygodni) nie uniemożliwił wykazania istotnych statystycznie zmian u pacjentów w czasie – wyniki w trakcie leczenia porównywano z wartościami uzyskanymi na początku, przed rozpoczęciem terapii benralizumabem (badania typu *pretest/posttest*). Ponadto wyniki uzyskane w badaniu *BITE* (względna poprawa stanu większości pacjentów w trakcie leczenia benralizumabem i szybkie pogorszenie w fazie po zakończeniu tego leczenia [w kontekście odstawienia leku]) utwierdzają w przekonaniu, że benralizumab może być skuteczny u wielu pacjentów z EGPA.
- Pozostałe dwa badania obserwacyjne (*Cottu 2023* i *Nolasco 2023*) miały retrospektywny charakter – taka ocena aktywności EGPA jako choroby ogólnoustrojowej i/lub zajęcia określonych narządów mogła ograniczyć siłę uzyskanych dowodów. W przypadku retrospektywnego zbierania danych może również brakować danych i informacji na temat konkretnego rodzaju zajęcia narządu lub objawów, a ocena cech klinicznych i biologicznych nie jest systematyczna. Brak niektórych danych (np. danych dotyczących FEV1, czy brak rutynowej oceny wyniku ACT i SNOT-22 w *Cottu 2023*) utrudnia interpretację poszczególnych wyników, czy też objawów ze strony układu oddechowego. Badania były prowadzone w wielu ośrodkach, nie można więc również wykluczyć zmienności międzyośrodkowej i międzylekarskiej w ocenie klinicznej. Dane dla badania *Nolasco 2023* generowane były w wyniku rutynowej praktyki klinicznej w klinikach zajmujących się ciężką astmą; dlatego kohorta EGPA składała się z pacjentów z ciężką astmą eozynofilową jako główną manifestacją oddechową, co ogranicza możliwość uogólnienia wyników na wszystkich rzeczywistych pacjentów z EGPA. Ponadto, podobnie jak w przypadku każdego retrospektywnego badania obserwacyjnego, nie można wykluczyć, że częstość zdarzeń niepożądanych była zaniżona.

- Należy jednak podkreślić, że całościowo wnioski wyciągnięte na podstawie wszystkich ocenianych badań obserwacyjnych są zbieżne i wskazujące na korzyść ze stosowania benralizumabu w terapii EGPA.

13 Wnioski końcowe

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (z ang. *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*, EGPA; w literaturze opisywana również pod nazwą zespół Churga-Strauss, jest rzadką chorobą autoimmunologiczną. Głównym objawem jest ciężka astma, która może zagrażać życiu, znacząco obniżając jakość życia i zazwyczaj wymagając długoterminowego leczenia doustnymi GKS, z towarzyszącymi powikłaniami związanymi z tym leczeniem. Objawy neurologiczne, jak neuropatia obwodowa, dotyczą większości pacjentów, powodując ból neuropatyczny oraz deficyty sensoryczne i motoryczne. Główne manifestacje kardiologiczne obejmują kardiomiopatię, zapalenie osierdzia i zapalenie mięśnia sercowego, i są związane z gorszym rokowaniem i zwiększonym ryzykiem zgonu. Pacjenci doświadczają szeregu innych objawów, związanych z zajęciem nerek, takich jak kłębuszkowe zapalenie nerek, lub przewodu pokarmowego, takich jak ból brzucha, krwawienie i zapalenie jelita grubego, a także objawów skórnych, w tym plamicy, guzków podskórnych i pokrzywki, oraz ogólnoustrojowych, takich jak utrata masy ciała, zmęczenie, gorączka i ból.

Celem nowoczesnego leczenia przyczynowego pacjentów z EGPA jest kontrola aktywnego zapalenia i supresja odpowiedzi immunologicznej w celu wywołania długotrwałej remisji i zapobiegania nawrotom choroby, z jednoczesną minimalizacją stosowanej dawki doustnych GKS i powikłań leczenia. Mepolizumab jest pierwszym lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu EGPA, o udowodnionej skuteczności klinicznej w porównaniu z placebo, znamienne zwiększającym częstość remisji i możliwość zmniejszenia dawki doustnych GKS. Benralizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem IL-5 i bezpośrednio oraz szybko zmniejsza eozynofilię we krwi, jest kolejnym lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu EGPA.

We wiarygodnym badaniu rejestracyjnym RCT z podwójnym zaślepieniem *MANDARA* wykazano, że benralizumab jest nie gorszy niż mepolizumab w ocenie istotnych klinicznie punktów końcowych, jak remisje EGPA oraz charakteryzuje się co najmniej podobną skutecznością w ocenie pozostałych parametrów (nawroty EGPA, ciężkość objawów, kontrola astmy oraz zajęcia nosa i zatok, jakość życia, bezpieczeństwo), a zwłaszcza szybkości i wielkości zmniejszania eozynofilii oraz dawki doustnych GKS. Odnaleziono badania obserwacyjne, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) potwierdziły korzyści z terapii benralizumabem dla pacjentów z EGPA oraz brak różnic z mepolizumabem. Benralizumab skutecznie zmniejsza liczbę eozynofilów we krwi. Dzięki zmniejszeniu zapalenia i deplecji eozynofilii, benralizumab zapobiega uszkodzeniom narządów i prowadzi do remisji EGPA, jednocześnie uniezależniając chorych od konieczności przewlekłego stosowania doustnych GKS, umożliwiając zmniejszenie ich dawki albo całkowite odstawienie.

14 Załączniki

14.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

Tabela 88. Ocena RoB2 badania *MANDARA*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		MANDARA
Oceniane porównanie		BEN vs MEP
Oceniany punkt końcowy	1	Remisja w 36. i 48. tyg.
	2	Ocena nawrotów
	3	100% redukcja dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów między 48., a 52. tygodniem
	4	Ocena jakości życia
	5	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, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub internetowego (IVRS/IWRS) z wykorzystaniem kodów randomizacyjnych. Czynnikiem stratyfikacji był region: Ameryka Północna, Japonia, reszta świata.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub internetowego (IVRS/IWRS) z wykorzystaniem kodów randomizacyjnych. Czynnikiem stratyfikacji był region: Ameryka Północna, Japonia, reszta świata.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie.
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 analizie głównej wzięto pod uwagę chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej 1 dawkę terapii w okresie z podwójnym zaślepieniem.

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	W obu analizowanych grupach leczenie zakończyło przedwcześnie 2,9% chorych.
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	1
		2
		3
		4
		5
		Punkty końcowe oceniane za pomocą ścisłych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	1
		2
		3
		4
		5
		Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
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	Dostęp do protokołu badania.
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		

14.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

14.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (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 2023*).

Tabela 89. 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?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
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?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> 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?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> 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?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
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/ <u>prawdopodobnie tak</u> /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/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> /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 90. 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 91. 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
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

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące		Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
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 92. 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 93. 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

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
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 94. 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 95. 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.

14.2.2 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 96. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • 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.

14.2.3 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 97. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 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 konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

14.2.4 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 98. 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)

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 99. 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

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
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

14.2.5 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 poddawany mi 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),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o 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).

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 100. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • 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 wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	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 <i>partial yes</i> 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? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę 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 $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	nie-RCT Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> 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?	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			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
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	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 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? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	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? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	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 <u>każdą heterogeniczność</u>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>		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? <i>If they performed 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?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	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 $\geq 0,80$ 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 przepisanej kuracji (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.

14.2.6 Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) jest zwalidowanym narzędziem wypełnianym przez lekarzy, służącym do kompleksowej, wielosystemowej oceny aktywności choroby w zapaleniu naczyń. Formularz BVAS jest podzielony na 9 systemów narządowych, w każdej sekcji zawierając objawy/oznaki charakterystyczne dla danego narządu w przebiegu zapalenia naczyń. Formularz jest zaprojektowany tak, aby rejestrować cechy przypisywane bieżącemu zapaleniu naczyń, po wykluczeniu innych przyczyn, takich jak infekcja, nadciśnienie itp. Arkusz oceny rejestruje obecność lub brak każdego elementu. Każdy element jest ważony, a maksymalna suma punktów jest przypisana do każdego systemu. Całkowity wynik we wszystkich 9 systemach narządowych daje wskazanie aktywności choroby każdego pacjenta w czasie oceny i odzwierciedla potrzebę terapii (Luqmani 1994, Luqmani 1997, Mukhtyar 2009)

Ocena BVAS mieści się w zakresie od 0 do 63 punktów, gdzie wyższe wyniki świadczą o większym nasileniu/ciężkości choroby (Luqmani 1994, Luqmani 1997, Mukhtyar 2009, Wechsler 2024).

14.2.7 Vasculitis Damage Index (VDI)

Vasculitis Damage Index (VDI) stosowany jest do dokumentowania tych cech zapalenia naczyń, które są wynikiem trwałych uszkodzeń, gdzie nie ma obecnej aktywności choroby. Uszkodzenie definiuje się jako obecność niegojących się blizn i nie daje ono żadnej wskazówki co do bieżącej aktywności choroby. VDI jest podzielony na 11 systemów narządowych i rejestruje elementy uszkodzeń spowodowanych zapaleniem naczyń, leczeniem lub innymi niezwiązanymi przyczynami, które wystąpiły od początku zapalenia naczyń (Exley 1998).

Dla wskaźnika VDI punktacja przyjmuje zakres od 0 do 64, gdzie wyższe wyniki wskazują na większe uszkodzenia narządów (Exley 1998, Wechsler 2024).

14.2.8 Asthma Control Questionnaire (ACQ-6)

Kwestionariusz Kontroli Astmy ACQ-6 został opracowany do samodzielnego wypełniania przez dorosłych i młodzież poprzez pominięcie pytania dotyczącego przewidywanej wartości natężonej objętości wydechu w 1 sekundzie (FEV1) (Juniper 1999).

Pacjenci są proszeni o zanotowanie swoich doświadczeń związanych z 5 objawami (budzenie się w nocy, objawy przy budzeniu, ograniczenia aktywności, duszność i świszczący oddech) oraz stosowaniem krótko działającego β 2-agonisty (SABA) w ciągu poprzedniego tygodnia, używając 7-punktowej skali (0 = brak zaburzeń; 6 = maksymalne zaburzenie). Wynik ACQ-6 jest obliczany jako średnia z 6 równo ważonych elementów.

Zakres wyników ACQ-6 wynosi od 0 (dobrze kontrolowana astma) do 6 (bardzo źle kontrolowana astma). Zmiana indywidualnego wyniku o co najmniej 0,5 jest znacząca i jest używana do wsparcia definicji respondenta (Juniper 2005, Juniper 2006).

Średnie wyniki ACQ $\leq 0,75$ wskazują na dobrze kontrolowaną astmę, wyniki między 0,75 a 1,5 wskazują na częściowo kontrolowaną astmę, a wynik $\geq 1,5$ wskazuje na źle kontrolowaną astmę (Juniper 2006).

14.2.9 Asthma Quality of Life Questionnaire (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 1999a, Juniper 1999b).

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 1999b*).

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 1999a*).

14.2.10 Asthma Control Test (ACT)

Test kontroli astmy (ACT, z ang. *Asthma Control Test*) to narzędzie służące do oceny kontroli astmy za pomocą odpowiedzi na 5 pytań:

1. Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni astma powodowała, że mógł/mogła Pan/i zrobić w pracy, szkole bądź w domu mniej niż zwykle?
 - Cały czas; Większość czasu; Czasami; Rzadko; Nigdy;
2. Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni miał/a Pan/i duszności?
 - Częściej niż raz dziennie; Raz dziennie; 3 do 6 razy w tygodniu; Raz lub dwa razy w tygodniu; Wcale;
3. 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?
 - 4 lub więcej nocy w tygodniu; 2 do 3 nocy w tygodniu; Raz na tydzień; Raz lub dwa razy; Wcale;
4. Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni używał/a Pan/i lekarstwa w formie inhalatora doraźnego lub nebulizatora?
 - 3 lub więcej razy dziennie; 1 lub 2 razy dziennie; 2 lub 3 razy w tygodniu; Raz w tygodniu lub rzadziej; Wcale;
5. Jak ocenił/a by Pan/i stopień swojego panowania nad astmą w ciągu ostatnich 4 tygodni?
 - W ogóle nie panowałem/-am; Słabo panowałem/-am; W pewnym stopniu panowałem/-am; Dobrze panowałem/-am; Całkowicie panowałem/-am.

Na podstawie odpowiedzi uzyskuje się wynik w zakresie od 0 do 25 punktów:

- 0-15: objawy astmy prawdopodobnie są bardzo słabo kontrolowane
- 16-20: objawy astmy prawdopodobnie są słabo kontrolowane
- 21-25: objawy astmy prawdopodobnie są dobrze kontrolowane.

Test Kontroli Astmy jest powszechnie stosowany przez lekarzy na całym świecie i został naukowo przebadany z udziałem setek osób chorych na astmę.

Test dostępny jest na stronie internetowej: <https://www.asthmacontroltest.com/pl-pl/welcome/>.

14.2.11 Kwestionariusz Objawów Zatokowo-Nosowych (SSQ)

Kwestionariusz Objawów Zatokowo-Nosowych (z ang. *Sinonasal Symptom Questionnaire, SSQ*) pozwala na samoocenę nasilenia objawów w ciągu poprzedniego tygodnia. Pacjenci odpowiadają na pytanie: „Biorąc pod uwagę swoje objawy zatokowe i nosowe w ciągu ostatniego tygodnia, oceń każdy objaw w następujących kategoriach: bardzo ciężki, ciężki, umiarkowany, łagodny, brak.” Objawy obejmują katar, wydzielinę z nosa do gardła (uczucie płynu w gardle), ból/ucisk w okolicy twarzy, utratę lub zmniejszenie zmysłu smaku/zapachu oraz blokadę/zatkanie nosa. Wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów (*Wechsler 2024*).

14.2.12 Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22)

Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22) jest narzędziem służącym do oceny HRQoL (jakości życia związanej ze zdrowiem), która uwzględnia zgłaszane przez pacjentów problemy fizyczne, ograniczenia funkcjonalne i emocjonalne konsekwencje schorzeń zatokowo-nosowych (*Piccirillo 2002, Hopkins 2009*). Nasilenie objawów i ich wpływ na pacjenta w ciągu ostatnich 2 tygodni są oceniane za pomocą 6-punktowej skali (0 - brak problemu do 5 - problem tak nasilony, jak to tylko możliwe) (*Hopkins 2009, Wechsler 2024*).

Całkowity wynik jest sumą punktów poszczególnych pozycji i mieści się w zakresie od 0 do 110 (wyższe wyniki wskazują na gorszą HRQoL). Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) ustalona dla zmian indywidualnych wyników wynosi 8,90 pkt (*Hopkins 2009*).

14.2.13 Five-Factor Scores (FFS) lub Revised Five-Factor Scores (R-FFS)

Narzędzie służące do oceny prognozy i rokowania pacjenta po ustaleniu diagnozy EGPA. Pacjenci są stratyfikowani według pięcioczynnikowej punktacji (*Five-Factor Scores, FFS*) lub jej wersji zrewidowanej (*Revised Five-Factor Scores, R-FFS*). Interpretując wyniki obu tych punktacji uzyskanie wyniku co najmniej 2 jest związane ze znacznie gorszym przeżyciem, a wyniku co najmniej jeden jest wartością graniczną dla rozróżnienia umiarkowanej i ciężkiej choroby w celu dostosowania leczenia (*Cler 2024, Guillevin 1996, Guillevin 2011*).

Tabela 101. Rokowanie wg punktacji FFS i R-FFS (Cler 2024, Guillevin 1996, Guillevin 2011).

	FFS	R-FFS
Czynniki rokownicze	Choroba serca	Wiek > 65 lat
	Choroba przewodu pokarmowego	Niewydolność serca
	Niewydolność nerek (kreatynina >1,7)	Niewydolność nerek (kreatynina >1,7)
	Białkomocz (>1 g/dzień)	Choroba przewodu pokarmowego
	Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN)	Brak objawów ze strony uszu, nosa i gardła (ENT)
Interpretacja	Wynik ≥ 2 jest związany ze znacznie gorszym przeżyciem	
	Wynik ≥ 1 często jest używany do rozróżnienia umiarkowanej i ciężkiej choroby w celu dostosowania leczenia.	

14.2.14 Short Form – 36 Health Survey Questionnaire (SF-36)

Kwestionariusz SF-36 (*Short Form – 36 Health Survey Questionnaire*) jest standaryzowaną ankietą służącą do mierzenia HRQoL. Ankieta SF-36 składa się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak: funkcjonowanie fizyczne (z ang. *physical functioning*, PF), rola ograniczeń fizycznych (z ang. *role functioning*, RF), ból fizyczny (z ang. *bodily pain*, BP), ogólne zdrowie (z ang. *general health*, GH), witalność (z ang. *vitality*, VT), funkcjonowanie społeczne (z ang. *social functioning*, SF), rola ograniczeń emocjonalnych (z ang. *emotional role functioning*, RE) i zdrowie psychiczne (z ang. *mental health*, MH). Pierwsze 4 wymienione elementy (PF, PRF, BP i GH) składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (z ang. *physical component summary*, PCS), a 4 pozostałe (VT, SF, RE i MH) wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (z ang. *mental component summary*, MCS) (Ware 2001).

Kwestionariusz został opracowany również w wersji polskiej (Tylka 2009).

Wyższa punktacja końcowa oznacza lepszy stan zdrowia.

14.2.15 Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)

Kwestionariusz oceny produktywności i codziennej aktywności (WPAI) służy do oceny utraty produktywności pacjentów. Komponenty utraty produktywności obejmują absenteizm (nieobecność – czas nieobecności w szkole/pracy), prezenteizm (obniżona produktywność w pracy/szkole) oraz ogólne pogorszenie pracy/utratę produktywności z powodu choroby. Absencję oblicza się poprzez podzielenie liczby straconych godzin przez sumę straconych godzin plus liczbę przepracowanych godzin. Prezenteizm, czyli obniżona produktywność w pracy/szkole, oraz upośledzenie aktywności raportuje się na skalach liczb całkowitych 0-10, a następnie wartości te są przekładane na wartości procentowe. Ogólne upośledzenie

pracy/utrata produktywności oblicza się jako sumę nieobecności i iloczynu prezentyzmu i czasu w pracy/szkole (Beswick 2022).

14.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 102. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Griscti Soler 2022</i>	<i>Koga 2022</i>	<i>Kouvierianos 2023</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]		
NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]		
NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Google Scholar Podano słowa kluczowe. Nie przedstawiono zastosowanych kwerend wyszukiwania. Podano informacji o zastosowanych	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Google Scholar (do 28.01.2022) Podano słowa kluczowe. Nie przedstawiono zastosowanych kwerend wyszukiwania. Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych.	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Medline, Podano słowa kluczowe. Nie przedstawiono zastosowanych kwerend wyszukiwania. Podano informacje o zastosowanych restrykcjach językowych. Przeszukano portale clinicaltrials.gov oraz World Health Organization trials
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]		
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]		
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono podstawowe informacje na temat włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznać pełną punktację.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji		

<i>Griscti Soler 2022</i>	<i>Koga 2022</i>	<i>Kouvierianos 2023</i>
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]		
NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny jakości włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny jakości włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny jakości włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]		
NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]		
NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie przeprowadzili oceny jakości badań i nie wykonali analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu	NIE DOTYCZY
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]		
NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny jakości włączonych badań i w interpretacji wyników przeglądu nie uwzględniono możliwego wpływu RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny jakości włączonych badań i w interpretacji wyników przeglądu nie uwzględniono możliwego wpływu RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny jakości włączonych badań i w interpretacji wyników przeglądu nie uwzględniono możliwego wpływu RoB.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]		
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów, zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów, podano źródła finansowania.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, podano źródła finansowania.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

14.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Bettiol 2023** Bettiol A, Urban ML, Padoan R, Groh M, Lopalco G, Egan A, Cottin V, Fraticelli P, Crimi C, Del Giacco S, Losappio L, Moi L, Cinetto F, Caminati M, Novikov P, Berti A, Cameli P, Cathébras P, Coppola A, Durel CA, Folci M, Gullo AL, Lombardi C, Monti S, Parronchi P, Rivera CM, Solans R, Vacca A, Espígol-Frigolé G, Guarnieri G, Bianchi FC, Marchi MR, Tcherakian C, Kahn JE, Iannone F, Venerito V, Desaintjean C, Moroncini G, Nolasco S, Costanzo GAML, Schroeder JW, Ribí C, Tesi M, Gelain E, Mattioli I, Bello F, Jayne D, Prisco D, Vaglio A, Emmi G. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Rheumatol* 2023; 5(12):e707-e715. DOI:10.1016/S2665-9913(23)00243-6
- Cottu 2023** Cottu A, Groh M, Desaintjean C, Marchand-Adam S, Guillevin L, Puechal X, Beaumesnil S, Lazaro E, Samson M, Taille C, Durel CA, Diot E, Nicolas S, Guilleminault L, Ebbo M, Cathébras P, Dupin C, Yildiz H, Belfeki N, Pugnet G, Chauvin P, Jouneau S, Lifermann F, Martellosio JP, Cottin V, Terrier B. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(12):1580-1586. DOI:10.1136/ard-2023-224624
- Guntur 2021 (BITE, NCT03010436)** Guntur VP, Manka LA, Denson JL, Dunn RM, Dollin YT, Gill M, Kolakowski C, Strand MJ, Wechsler ME. Benralizumab as a Steroid-Sparing Treatment Option in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(3):1186-1193.e1. DOI:10.1016/j.jaip.2020.09.054
- Mümmeler 2024** Mümmeler C, Mertsch P, Barnikel M, Haubner F, Schönermarck U, Grabmaier U, Schulze-Koops H, Behr J, Kneidinger N, Milger K. Benralizumab Reduces Respiratory Exacerbations and Oral Glucocorticosteroid Dose in Patients with Severe Asthma and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Asthma Allergy*. 2024;17:557-572 <https://doi.org/10.2147/JAA.S461800>
- Nanzer 2020** Nanzer AM, Dhariwal J, Kavanagh J, Hearn A, Fernandes M, Thomson L, Roxas C, Green L, D'Ancona G, Agarwal S, Kent BD, Jackson DJ. Steroid-sparing effects of benralizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *ERJ Open Res* 2020; 6(4). DOI:10.1183/23120541.00451-2020
- Nanzer 2024** Nanzer AM, Maynard-Paquette AC, Alam V, Green L, Thomson L, Lam J, Fernandes M, Roxas C, d'Ancona G, Hearn A, Gates J, Agarwal S, Kent BD, Fernando M, D'Cruz DP, Hopkins C, Ismail TF, Dhariwal J, Jackson DJ. Long-Term Effectiveness of Benralizumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12(3):724-732. DOI:10.1016/j.jaip.2024.01.006
- Nolasco 2023** Nolasco S, Portacci A, Campisi R, Buonamico E, Pelaia C, Benfante A, Triggiani M, Spadaro G, Caiaffa MF, Scioscia G, Detoraki A, Valenti G, Papia F, Tomasello A, Crimi N, Scichilone N, Pelaia G, Carpagnano GE, Crimi C. Effectiveness and safety of anti-IL-5/Rα biologics in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a two-year multicenter observational study. *Front Immunol* 2023; 14:1204444. DOI:10.3389/fimmu.2023.1204444
- Wechsler 2024 (MANDARA, NCT04157348)** Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, Jackson DJ, Roufousse F, Börjesson Sjö L, Fan Y, Jison M, McCrae C, Necander S, Shavit A, Walton C, Merkel PA. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2024; 390(10):911-921. DOI:10.1056/NEJMoa2311155
- Specks 2024 doniesienie konferencyjne** Specks U, Wechsler ME, Jackson DJ et al. Safety of Benralizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis During the Open-label Extension Period of the Phase 3 MANDARA Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2024;209:A5358.
- Wechsler 2023 doniesienie konferencyjne** Wechsler M, Nair P, Terrier B et al. Efficacy and Safety of Benralizumab Compared with Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in

Wechsler 2024b
doniesienie konfe-
rencyjne

Patients Receiving Standard of Care Therapy: Phase 3 MANDARA Study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2023; 75 (suppl 9).

Wechsler ME, Jackson DJ, Specks U et al. The Effect of Benralizumab Versus Mepolizumab on the Depletion of Eosinophils in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis During the Phase 3 MANDARA Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2024;209:A5364.

Wechsler 2024c
doniesienie konfe-
rencyjne

Wechsler ME, Agmon-Levin N, Jayne DRW et al. Complete Remission in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in the MANDARA Trial of Benralizumab vs Mepolizumab. Dostępne on-line pod adresem: <https://vasculitis-barcelona2024.com/index.php/abstracts/abstracts-book>. Data ostatniego dostępu: 29.07.2024 r.

Nair 2024
doniesienie konfe-
rencyjne

Nair P, Wechsler ME, Bourdin A et al. Effect of Benralizumab Versus Mepolizumab on Reduction in Oral Glucocorticoid Use in Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Phase 3 MANDARA Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2024;209:A6708.

Wechsler 2024a
doniesienie konfe-
rencyjne

Wechsler M, Nair P, Terrier B et al. Efficacy and Safety of Benralizumab Compared with Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Patients Receiving Standard of Care Therapy: Phase 3 MANDARA Study. J Allergy Clin Immunol 2024; 153(2):AB364.

Merkel 2024
doniesienie konfe-
rencyjne

Merkel P, Hellmich B, Pagnoux C et al. Patient perspectives on the burden of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. J Allergy Clin Immunol 2024; 153(2):AB54.

Hellmich 2024
doniesienie konfe-
rencyjne

Hellmich B, Wechsler M, Merkel PA et al. OP0188 Effect of benralizumab versus mepolizumab on reduction in oral glucocorticoid use in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Annals of the Rheumatic Disease 2024, 83 (suppl 1): 186-187.

14.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Basagaña M, Martínez-Rivera C, Padró C, Garcia-Olivé I, Martínez-Colls M, Navarro J, Pardo L, Cruz P, Cardona Peitx G, Carabias L, Roger A, Abad J, Rosell A. Clinical characteristics of complete responders versus non-complete responders to omalizumab, benralizumab and mepolizumab in patients with severe asthma: a long-term retrospective analysis. Ann Med 2024; 56(1). DOI:10.1080/07853890.2024.2317356

Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman M. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10056):2115-2127. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31324-1

Caminati M, Fassio A, Alberici F, Baldini C, Bello F, Cameli P, Conticini E, Cottin V, Crimi C, Dagna L, Delvino P, Deroux A, Duran E, Espigol-Frigole G, Karadag O, Maule M, Moiseev S, Monti S, Moroni L, Padoan R, Pugnet G, Taille C, Toniati P, Vaglio A, Emmi G. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis onset in severe asthma patients on monoclonal antibodies targeting type 2 inflammation: Report from the European EGPA study group. Allergy 2024; 79(2):516-519. DOI:10.1111/all.15934

Carpagnano GE, Portacci A, Nolasco S, Detoraki A, Vatrella A, Calabrese C, Pelaia C, Montagnolo F, Scioscia G, Valenti G, D'Amato M, Caiaffa MF, Triggiani M, Scichilone N, Crimi C. Features of severe asthma response

Nieodpowiednia populacja - ocena częstości występowania odpowiedzi na leczenie lekami biologicznymi (BEN, MEP, OMA) u pacjentów z ciężką astmą w ramach RWE; populację badania stanowili chorzy na ciężką astmę, a dane dla chorych EGPA (stwierdzoną dodatko- w w wywiadzie) przedstawiono jedynie jako szcążkowe wyniki w podgrupach dla chorób towarzyszących

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT SIROCCO [NCT01928771] porównujące benralizumab z placebo u chorych na astmę; w populacji tej nie było pacjentów z EGPA (obecność tej jednostki chorobowej stanowiła kryterium wykluczające z udziału w badaniu)

Nieodpowiednia populacja - populacja chorych z ciężką astmą eozynofilową, u których w trakcie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anty-T2 (omalizumab, benralizumab, mepolizumab, dupilumab) rozwija się EGPA; spośród 529 pacjentów z EGPA u 30 (5,7%) choroba rozwinęła się w trakcie leczenia ciężkiej astmy anty-T2 mAbs; w publikacji przedstawiono charakterystykę populacji, z oceną różnic stosowanego leczenia anty-IL-5 mAbs; nie przedstawiono oceny skuteczności ani bezpieczeństwa terapii tymi lekami stosowanymi u chorych w EGPA

Nieodpowiednia populacja - ocena cech związanych z wystąpieniem remisji klinicznej w trakcie terapii lekami biologicznymi anty-IL5/IL5r u pacjentów z ciężką astmą w ramach RWE; populację badania

to anti-IL5/IL5r therapies: identikit of clinical remission. *Front Immunol* 2024; 15. DOI:10.3389/fimmu.2024.1343362

Chen MM, Roufousse F, Wang SA, Verstovsek S, Durrani SR, Rothenberg ME, Pongdee T, Butterfield J, Lax T, Wechsler ME, Stein ML, Ogbogu PU, Kahwash BM, Mathur SK, Simon D, Akuthota P, Holland N, Wetzler L, Ware JM, Guo C, Fay MP, Khoury P, Klion AD, Bochner BS. An International, Retrospective Study of Off-Label Biologic Use in the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(5):1217-1228.e3. DOI:10.1016/j.jaip.2022.02.006

Cutroneo PM, Arzenton E, Furci F, Scapini F, Bulzomi M, Luxi N, Caminati M, Senna G, Moretti U, Trifirò G. Safety of Biological Therapies for Severe Asthma: An Analysis of Suspected Adverse Reactions Reported in the WHO Pharmacovigilance Database. *BioDrugs* 2024; 38(3):425-448. DOI:10.1007/s40259-024-00653-6

Desaintjean C, Ahmad K, Traclet J, Gerfaud-Valentin M, Durel CA, Glerant JC, Hot A, Lestelle F, Mainbourg S, Nasser M, Seve P, Turquier S, Devouassoux G, Cottin V. Mepolizumab and benralizumab in patients with severe asthma and a history of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11:1341310. DOI:10.3389/fmed.2024.1341310

Fernández AG-B, Gallardo JFM, Romero JD, Falcón AR, Bernáldez CB, Borrego JG, Álvarez-Gutiérrez FJ. Effectiveness of Switching to Benralizumab in Severe Refractory Eosinophilic Asthma. *J Asthma Allerg* 2022; 15:727-735. DOI:10.2147/JAA.S358705

Graff S, Brusselle G, Hanon S, Sohy C, Dupont L, Peche R, Michils A, Pilette C, Joos G, Lahousse L, Lapperre T, Louis R, Schleif F. Anti-Interleukin-5 Therapy Is Associated with Attenuated Lung Function Decline in Severe Eosinophilic Asthma Patients From the Belgian Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(2):467-477. DOI:10.1016/j.jaip.2021.09.023

Menzella F, Galeone C, Ruggiero P, Bagnasco D, Catellani C, Facciolo N. Biologics and Bronchial Thermoplasty for severe refractory asthma treatment: From eligibility criteria to real practice. A cross-sectional study. *Pulm Pharmacol Ther* 2020; 60:101874. DOI:10.1016/j.pupt.2019.101874

Milger K, Skowasch D, Hamelmann E, Mümmler C, Idzko M, Gappa M, Jandl M, Körner-Rettberg C, Ehmann R, Schmidt O, Taube C, Holtdirk A, Timmermann H, Buhl R, Korn S. Bronchodilator Reversibility in the GAN Severe Asthma Cohort. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2023; 33(6):446-456. DOI:10.18176/jiaci.0850

stanowili chorzy na ciężką astmę, a dane dla chorych EGPA (stwierdzoną dodatkowo w wywiadzie) przedstawiono jedynie jako szczytkowe wyniki w podgrupach dla chorób towarzyszących

Nieodpowiednia populacja - populacja mieszana; w kryteriach selekcji nie szukano chorych z EGPA, tylko włączano ogółem pacjentów z HES, a dopiero po wprowadzeniu danych przypisano podtypy HES w oparciu o ustalone kryteria - na tym etapie wyróżniono grupę chorych z EGPA (jako jedną z pięciu) oraz m.in. chorych z nakładającym się HES z zajęciem jednego narządu; wyniki przedstawiono ogółem dla całej grupy "EGPA overlap", czyli chorych spełniających kryteria ACR dla EGPA oraz pacjentów z nakładającym się HES z zajęciem jednego narządu (nakładająca się podgrupa HES obejmowała 46 pacjentów, z których 40 spełniało kryteria ACR dla EGPA, a 6 miało zajęcie eozynofiliów w jednym narządzie, 3 przewodu pokarmowego, 2 dermatologiczne, 1 płucne); ponadto u części pacjentów stosowano równolegle dwa leki biologiczne

Nieodpowiednia populacja - analiza bezpieczeństwa terapii biologicznych na podstawie indywidualnych raportów dotyczących bezpieczeństwa (ICSR, individual case safety reports) dla podejrzewanych działań niepożądanych zgłoszonych w bazie danych WHO dotyczącej nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii VigiBase - w analizie wybrano przypadki zgłoszeń działań niepożądanych dla poszczególnych leków biologicznych (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab i dupilumab) w populacji chorych z astmą w porównaniu do innych wskazań terapeutycznych; w analizie wyróżniono zgłoszenie przypadków wystąpienia EGPA w trakcie leczenia benralizumabem (populacja chorych na astmę rozwijających EGPA w trakcie leczenia biologicznego nie stanowi populacji docelowej niniejszego raportu)

Nieodpowiednia populacja - do badania włączano chorych, którzy w momencie rozpoznania EGPA mieli dużo różnych manifestacji choroby i utrzymująca się astmę mimo leczenia GKS (doustnymi i wziewnymi) oraz długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela, ale już w momencie rozpoczęcia terapii IL5/IL5R u żadnego z pacjentów nie występowały zaburzenia neurologiczne, sercowe, nerkowe, skórne ani żołądkowo-jelitowe, a mediana BVAS wynosiła 1 (zakres: 0-2) [podczas gdy przy diagnozie EGPA mediana BVAS wynosiła 14], a chorzy mieli objawy ciężkiej astmy i połowa z nich miała przynajmniej jedno ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu 6 miesięcy

Nieodpowiednia populacja - populacja chorych na ciężką astmę eozynofilową, ocena zmiany terapii biologicznej (omalizumabem, mepolizumabem) na benralizumab; spośród 40 ocenianych pacjentów u 2 (5%) dodatkowo występowała EGPA

Brak poszukiwanych punktów końcowych - prospektywne badanie RWE na podstawie danych z belgijskiego rejestru Belgian Severe Asthma Registry, w którym oceniano związek terapii anty-IL-5 (w tym benralizumab, mepolizumab) na czynność płuc u chorych z ciężką astmą eozynofilową; przedstawiono wyniki w podgrupie chorych z astmą i towarzyszącą EGPA, ale bez wyróżnienia chorych leczonych benralizumabem czy epolizumabem (wyników ogółem dla terapii anty-IL-5); z kolei wyniki dotyczące konkretnie terapii BEM lub MEP pokazane są dla całej populacji chorych z astmą [brak wyników leczenia BEN u chorych z astmą i EGPA]

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena leczenia biologicznego i termoplastyki oskrzeli u 137 chorych na ciężką, oporną na leczenie astmę, spośród których tylko 4 osoby miały towarzyszącą EGPA; podano informację, że wszyscy chorzy z towarzyszącą EGPA otrzymywali terapię mepolizumabem - brak więc poszukiwanych wyników leczenia BEN w populacji z astmą i EGPA

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie mające na celu ocenę częstości występowania odpowiedzi dodatniej i ujemnej BRD (odwracalność leku rozszerzającego oskrzela) w dużej, rzeczywistej kohorcie pacjentów z ciężką astmą na podstawie danych z niemieckiego rejestru German Asthma Net (GAN), oraz zbadanie powiązań z innymi parametrami i objawami choroby; w ramach analizy przedstawiono wyniki w podgrupie chorych z astmą i towarzyszącą EGPA,

Padoan R, Chieco Bianchi F, Marchi MR, Cazzador D, Felicetti M, Emanuelli E, Vianello A, Nicolai P, Doria A, Schiavon F. Benralizumab as a glucocorticoid-sparing treatment option for severe asthma in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(9):3225-3227.e2. DOI:10.1016/j.jaip.2020.05.033

Park HT, Park S, Jung YW, Choi SA. Is Omalizumab Related to Ear and Labyrinth Disorders? A Disproportionality Analysis Based on a Global Pharmacovigilance Database. *Diagn* 2022; 12(10). DOI:10.3390/diagnostics12102434

Piga MA, Fraticelli P, Antonicelli L, Garritani MS, Ghirelli G, Martini M, Di Vincenzo A, Danieli MG, Moroncini G, Bilò MB. ANCA-negative EGPA: only eosinophils without vasculitis? Insights from anti-T2 biologics. *Front Immunol* 2023; 14:1325299. DOI:10.3389/fimmu.2023.1325299

Portacci A, Campisi R, Buonamico E, Nolasco S, Pelaia C, Crimi N, Benfante A, Triggiani M, Spadaro G, Caiaffa MF, Scioscia G, Detoraki A, Valenti G, Papia F, Tomasello A, Scichilone N, Pelaia G, Crimi C, Carpagnano GE. Real-world characteristics of "super-responders" to mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *ERJ Open Res* 2023; 9(5). DOI:10.1183/23120541.00419-2023

Soendergaard MB, Hansen S, Bjerrum A-S, Hilberg O, Lock-Johansson S, Håkansson KEJ, Ingebrigtsen TS, Johnsen CR, Rasmussen LM, von Bülow A, Assing KD, Schmid JM, Ulrik CS, Porsbjerg C. Complete response to anti-interleukin-5 biologics in a real-life setting: results from the nationwide Danish Severe Asthma Register. *ERJ Open Res* 2022; 8(4). DOI:10.1183/23120541.00238-2022

Valéry S, Habib-Maillard S, Roche N. Real-world super-response to biologics in severe asthma: A French monocentric retrospective cohort study. *Respir Med Res* 2023; 84:101055. DOI:10.1016/j.resmer.2023.101055

ale bez jednoczesnego wyróżnienia takich wyników dla pacjentów otrzymujących benralizumab [wyniki przedstawione oddzielnie dla poszczególnych leków dotyczą populacji ogólnej z astmą] - brak więc poszukiwanych wyników leczenia BEN w populacji z astmą i EGPA

Nieodpowiednia populacja - populacja chorych z ciężką astmą i EGPA - kryteria ciężkości choroby odnoszą się do astmy, a nie objawów EGPA (u wszystkich chorych obecne było zajęcie zatok, ale tylko u jednego neuropatią, nie było pacjentów z zajęciem serca czy skóry), głównym celem badania było leczenie astmy

Nieodpowiednia populacja - ocena związku omalizumabu z zaburzeniami ucha i błędnika u chorych na astmę oraz zestawienie wyników z innymi lekami biologicznymi (mepolizumab, benralizumab, reslizumab, dupilumab) na podstawie indywidualnych raportów dotyczących bezpieczeństwa (ICSR, individual case safety reports) z bazy danych Uppsala Monitoring Centre Vigibase; brak wyników u chorych z EGPA

Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 13 przypadków chorych na EGPA ANCA-ujemnych [ANCA - anti-neutrophil cytoplasm antibodies, przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii] leczonych lekami biologicznymi ukierunkowanymi na zapalenie eozynofilowe T2 (mepolizumab, benralizumab); wyniki przedstawiono oddzielnie dla każdego pacjenta, bez jakiegokolwiek analizy statystycznej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - charakterystyka cech klinicznych związanych z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie ("super-responders") mepolizumabem i benralizumabem u chorych na ciężką astmę eozynofilową + EGPA - porównanie cech z chorymi na ciężką astmę eozynofilową oraz porównanie charakterystyk pacjentów uzyskujących odpowiedź z pacjentami nie uzyskującymi odpowiedzi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - prospektywne badanie mające na celu ocenę częstości występowania odpowiedzi na leczenie anty-IL-5 (benralizumab, mepolizumab, reslizumab) w dużej, rzeczywistej kohorcie pacjentów z ciężką astmą na podstawie danych z ogólnokrajowego duńskiego rejestru Danish Severe Asthma Register (DSAR); w ramach analizy przedstawiono wyniki w podgrupie chorych z astmą i towarzyszącą EGPA, ale bez jednoczesnego wyróżnienia takich wyników dla pacjentów otrzymujących benralizumab [wyniki przedstawione oddzielnie dla poszczególnych leków dotyczą populacji ogólnej z astmą] - brak więc poszukiwanych wyników leczenia BEN w populacji z astmą i EGPA

Nieodpowiednia populacja - charakterystyka cech klinicznych związanych z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie ("super-responders") omalizumabem, mepolizumabem i benralizumabem u chorych na ciężką astmę eozynofilową w ramach RWE; populację badania stanowili chorzy na ciężką astmę, a dane dla chorych EGPA (stwierdzoną dodatkowo w wywiadzie) przedstawiono jedynie jako szczyt-kowe wyniki w podgrupach dla chorób towarzyszących

14.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Griscti Soler 2022 Griscti Soler D, Bennici A, Brunetto S, Gangemi S, Ricciardi L. Benralizumab in the management of rare primary eosinophilic lung diseases. *Allergy Asthma Proc* 2022; 43(6):494-500. DOI:10.2500/aap.2022.43.220056

Koga 2022 Koga Y, Aoki-Saito H, Kamide Y, Sato M, Tsurumaki H, Yatomi M, Ishizuka T, Hisada T. Perspectives on the Efficacy of Benralizumab for Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Front Pharmacol* 2022; 13:865318. DOI:10.3389/fphar.2022.865318

Kouvarianos 2023 Kouvarianos I, Angelopoulos A, Daoussis D. The role of anti-eosinophilic therapies in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2023; 43(7):1245-1252. DOI:10.1007/s00296-023-05326-1

14.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Bayrak Durmaz MS, Çelebi Sözen Z, Bavbek S. Eosinophilic granulomatosis with polyangitis: A new target for biological. *Eozinofilik granülatöz polianjitis: Biyolojikler için yeni bir hedef* 2022; 70(1):93-101. DOI:10.5578/ft.20229911
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii EGPA z użyciem nowych celowanych leków biologicznych; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Bernstein JS, Wechsler ME. Eosinophilic respiratory disorders and the impact of biologics. *Curr Opin Pulm Med* 2023; 29(3):202-208. DOI:10.1097/MCP.0000000000000951
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii różnych eozynofilowych chorób układu oddechowego z użyciem nowych leków biologicznych; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Bloom JL, Langford CA, Wechsler ME. Therapeutic Advances in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2023; 49(3):563-584. DOI:10.1016/j.rdc.2023.03.006
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat zaawansowanych metod leczenia EGPA; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Bond M, Fagni F, Moretti M, Bello F, Egan A, Vaglio A, Emmi G, Dejaco C. At the Heart of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: into Cardiac and Vascular Involvement. *Curr Rheumatol Rep* 2022; 24(11):337-351. DOI:10.1007/s11926-022-01087-1
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat zajęcia serca i naczyń w przebiegu EGPA; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Caminati M, Maule M, Bello F, Emmi G. Biologics for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2023; 23(1):36-43. DOI:10.1097/ACI.0000000000000875
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii EGPA z użyciem leków biologicznych; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Damask CC, Ryan MW, Casale TB, Castro M, Franzese CB, Lee SE, Levy JM, Lin SY, Lio PA, Peters AT, Platt MP, White AA. Targeted Molecular Therapies in Allergy and Rhinology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 164(1_suppl):S1-S21. DOI:10.1177/0194599820965233
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat molekularnych terapii celowanych w alergii i rynologii; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Delcros Q, Groh M, Nasser M, Kahn J-E, Cottin V. Steroid alternatives for managing eosinophilic lung diseases. *Expert Opin Orphan Drugs* 2021; 9(7-10):205-218. DOI:10.1080/21678707.2021.2003777
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat alternatywy dla terapii steroidami w leczeniu eozynofilowych chorób płuc; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Janson C, Bjermer L, Lehtimäki L, Kankaanranta H, Karjalainen J, Altraja A, Yasinska V, Aarli B, Rådinger M, Hellgren J, Lofdahl M, Howarth PH, Porsbjerg C. Eosinophilic airway diseases: basic science, clinical manifestations and future challenges. *Eur Clin Respir J* 2022; 9(1):2040707. DOI:10.1080/20018525.2022.2040707
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat eozynofilowych chorób układu oddechowego; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Khoury P, Akuthota P, Kwon N, Steinfeld J, Roufousse F. HES and EGPA: Two Sides of the Same Coin. *Mayo Clin Proc* 2023; 98(7):1054-1070. DOI:10.1016/j.mayocp.2023.02.013
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat postępowania diagnostycznego i leczenia ogólnoustrojowych chorób hipereozynofilowych; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Koike H, Nishi R, Yagi S, Furukawa S, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M. A Review of Anti-IL-5 Therapies for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Adv Ther* 2023; 40(1):25-40. DOI:10.1007/s12325-022-02307-x
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii EGPA z użyciem leków anti-IL-5; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Lombardi C, Berti A, Cottini M. The emerging roles of eosinophils: Implications for the targeted treatment of eosinophilic-associated inflammatory conditions. *Curr Res Immunol* 2022; 3:42-53. DOI:10.1016/j.crimmu.2022.03.002
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat leczenia celowanego stosowanego w stanach zapalnych związanych z eozynofilami; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- 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
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat roli terapii IL-5 i anti-IL-5 w chorobach eozynofilowych; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

- rhinosinusitis. *Allergol Int* 2020; 69(2):178-186. DOI:10.1016/j.alit.2020.02.002
- Olaguibel JM, Sastre J, Rodríguez JM, Del Pozo V. Eosinophilia Induced by Blocking the IL-4/IL-13 Pathway: Potential Mechanisms and Clinical Outcomes. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2022; 32(3):165-180. DOI:10.18176/jiaci.0823
- Onuora S. Benralizumab noninferior to mepolizumab for EGPA. *Nat Rev Rheumatol* 2024; 20(5):253. DOI:10.1038/s41584-024-01116-6
- Pagnoux C, Berti A. Advances in the pharmacotherapeutic management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Expert Opin Pharmacother* 2023; 24(11):1269-1281. DOI:10.1080/14656566.2023.2216379
- Pagnoux C, Fifi-Mah A. Update on Maintenance Therapies for ANCA-Associated Vasculitis. *Curr Treat Option Rheumatol* 2021; 7(2):112-133. DOI:10.1007/s40674-021-00176-z
- Pitlick MM, Li JT, Pongdee T. Current and emerging biologic therapies targeting eosinophilic disorders. *World Allergy Organ J* 2022; 15(8):100676. DOI:10.1016/j.waojou.2022.100676
- Sitek AN, Li JT, Pongdee T. Risks and safety of biologics: A practical guide for allergists. *World Allergy Organ J* 2023; 16(1). DOI:10.1016/j.waojou.2022.100737
- Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, Heffler E, Canonica GW. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16(2):186-200. DOI:10.1097/ACI.0000000000000251
- Watchorn D, Holguin F. The use of biologics in personalized asthma care. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17(12):1301-1309. DOI:10.1080/1744666X.2021.2006635
- Wechsler ME, Hellmich B, Cid MC, Jayne D, Tian X, Baylis L, Roufosse F. Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151(6):1415-1428. DOI:10.1016/j.jaci.2023.03.011
- White JPE, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev* 2023; 22(1). DOI:10.1016/j.autrev.2022.103219
- (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat eozynofili indukowanej przez blokowanie ścieżki IL-4/IL-13; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat badania MANDARA; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące postępy w farmakoterapeutycznym leczeniu EGPA; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych, jedynie w abstrakcie podano informację, że przeglądano Pubmed z określonych dat, ale nie podano informacji że był to przegląd systematyczny)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii podtrzymujących stosowanych w leczeniu zapaleniu naczyń związanych z ANCA; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat leków biologicznych stosowanych w terapii chorób eozynofilowych; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w chorobach alergicznych i immunologicznych; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania leków biologicznych w spersonalizowanej terapii astmy; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny oceniający stosowanie leków biologicznych (w tym benralizumabu) w leczeniu astmy; w publikacji nie przedstawiono żadnych informacji dotyczących EGPA
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat jednostek chorobowych HES i EGPA; nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny szeroko opisujący jednostkę chorobową EGPA: patofizjologię, cechy kliniczne, badania i diagnozę różnicującą, leczenie, dla którego przedstawiono aktualne standardy postępowania oraz prognozę i długoterminową ocenę; na temat benralizumabu wspomniano jedynie, że wraz z reslizumabem (jako inne przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko IL-5) podlegają aktualnie ocenie, jako referencję zacytowano rekord w bazie clinicaltrials.gov dla badania MANDARA będącego wówczas w toku

14.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 29 lipca 2024 roku.

Tabela 103. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"churg strauss syndrome"[mh]	2603
2	egpa[tw]	982
3	"churg strauss"[all]	3459
4	"eosinophilic granulomatosis with polyangiitis"[all]	1481
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4135
6	benralizumab[nm] OR benralizumab[all]	921
7	#5 AND #6	76

Tabela 104. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'churg strauss syndrome'/de AND [embase]/lim	6295
2	'egpa':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn AND [embase]/lim	2032
3	'churg strauss' AND [embase]/lim	6671
4	'eosinophilic granulomatosis with polyangiitis' AND [embase]/lim	2535
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	7425
6	'benralizumab'/exp AND [embase]/lim	2958
7	#5 AND #6	258

Tabela 105. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w ba2474zie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "churg strauss syndrome"]	40
2	egpa:ti,ab,kw	106
3	"churg strauss"	159
4	"eosinophilic granulomatosis with polyangiitis"	110
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	190
6	benralizumab	315
7	#5 AND #6	14

14.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

14.9.1 MANDARA (Wechsler 2024, NCT04157348)

Tabela 106. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania MANDARA.

Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie <i>non-inferiority</i> III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMI	IIA
Liczba ośrodków	50 ośrodków w 9 krajach	Sponsor	AstraZeneca
Okres obserwacji	52 tygodnie. Ramy czasowe badania: 29.10.2019 – 10.08.2023; otwarta faza wydłużona w toku (ma trwać minimum rok).		
Oszacowanie wielkości próby	W ocenie wielkości próby założono, że oddzielnie benralizumab i mepolizumab charakteryzują się wskaźnikiem remisji wynoszącym 32%. Założono, że włącznie do badania 140 pacjentów zapewni 90% moc statystyczną do wykazania nie gorszej skuteczności z marginesem -25 p.p. przy jednostronnym poziomie istotności wynoszącym 0,025		
Analiza statystyczna	Ocena <i>non-inferiority</i> (niemniejszej skuteczności); w celu jej wykazania dolna granica 95% CI dla różnicy wyrażonej w punktach procentowych w ramach oceny remisji musiała być większa niż -25 punktów procentowych		
	Pierwszorzędowe punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> Remisja – zdef. jako uzyskanie wyniku BVAS = 0 i dawki GKS ≤4 mg/dziennie w tygodniu 36 i 48 		
	Drugorzędowe punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> Remisja wg EULAR – zdef. jako uzyskanie wyniku BVAS = 0 i dawki GKS ≤7,5 mg/dziennie Czas trwania remisji oraz ocena remisji w podgrupach Całkowita remisja, zdefiniowana jako BVAS = 0, brak stosowania doustnych oraz brak nawrotów (<i>relapse-free</i>) Trwała (a więc osiągnięta po raz pierwszy przed upływem 48. tygodnia i utrzymująca się do 52. tygodnia okresu badania z podwójnym zaślepieniem) remisji EGPA i trwałej całkowitej remisji EGPA Analiza składowych definicji remisji, w tym czas ich trwania Czas do pierwszego nawrotu, czas do poważnego (<i>major</i>) nawrotu, roczna częstość nawrotów (ARR, ang. <i>Annualized Relapse Rate</i>) 		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> – Nawrót: Aktywne zapalenie naczyń (BVAS > 0); lub aktywne objawy i/lub oznaki astmy z odpowiednim pogorszeniem wyniku ACQ-6; lub aktywna choroba nosa i/lub zatok, z odpowiednim pogorszeniem ≥1 z pytań w Kwestionariuszu SSQ oraz uzasadnione zwiększenie całkowitej dawki dobowej terapii doustnych GKS do >4 mg/dobę prednizolonu; lub zwiększona dawka lub dodanie terapii immunosupresyjnej; lub hospitalizacja związana z pogorszeniem EGPA – Poważny nawrót: Każde zdarzenie EGPA zagrażające narządowi lub życiu; lub wynik BVAS ≥6 (zajmujący ≥2 układy narządów oraz wszelkie objawy ogólne, jeśli występują [np. bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, gorączka >38°C lub utrata masy ciała >2 kg]) lub nawrót astmy wymagający hospitalizacji; lub nawrót zatokowo-nosowy wymagający hospitalizacji – ARR: Roczny wskaźnik nawrotów = 365,25 × całkowita liczba nawrotów / całkowity czas trwania obserwacji w grupie leczonej (dni) 		
	<ul style="list-style-type: none"> Uzyskanie korzyści klinicznej lub odpowiedzi całkowitej 		

MANDARA (NCT04157348; publikacja *Wechsler 2024*, [REDACTED] oraz doniesienia konferencyjne: *Hellmich 2024*, *Merkel 2024*, *Nair 2024*, *Specks 2024*, *Wechsler 2023*, *Wechsler 2024a*, *Wechsler 2024b* i *Wechsler 2024c*)

- **Korzyść kliniczna** – wyst. jednego (korzyść)/wszystkich (odpowiedź całkowita) z następujących: remisja w którymkolwiek momencie etapu badania z podwójnym zaślepieniem, $\geq 50\%$ redukcja średniej dobowej dawki doustnych GKS w trakcie tygodni 48 do 52, czas wolny do nawrotu EGPA w trakcie etapu badania z podwójnym zaślepieniem
- Stosowanie doustnych glikokortykosteroidów (m.in. średnia dawka dobowa, redukcja dawki, ocena w podgrupach dotyczące całkowitego zaprzestania ich stosowania czy trwałe całkowite zaprzestanie stosowania GKS)
- Liczba eozynofili we krwi (≤ 30 komórek/ μl , ≤ 150 komórek/ μl , $\geq 90\%$ redukcja w stos. do wartości wyjściowej oraz mediana czasu do ich wystąpienia)
- Ocena obciążenia chorobą z perspektywy pacjenta
- Czynność płuc (FEV1, FVC)
- Aktywność choroby – BVAS; zakres od 0 do 63 punktów, większy wynik oznacza większą aktywność choroby
- Uszkodzenia związane z zapaleniem naczyń – VDI; zakres od 0 do 64 punktów; wyższy wynik oznacza większe uszkodzenie
- Jakość życia – na podstawie zmian wyników skal i kwestionariuszy:
 - Ocena kontroli objawów astmy – kwestionariusz ACQ-6 [*Asthma Control Questionnaire*]; zakres od 0 do 6; większy wynik oznacza gorszą kontrolę choroby; MCID w astmie = 0,5 – odpowiedź zdef. jako zmniejszenie wyniku o $\geq 0,5$ punktu w stos. do wartości wyjściowej
 - Objawy zatokowo-nosowe – kwestionariusz SNOT-22 [*Sino-Nasal Outcome Test-22 Questionnaire*]; zakres od 0 do 110; większy wynik oznacza gorsze funkcjonowanie pacjenta lub większe nasilenie objawów, MCID w przewlekłym zapaleniu nosa i zatok z polipami nosa lub bez nich = 8,9; i kwestionariusz SSQ [*Sino-nasal Symptoms Questionnaire*]; zakres od 0 do 4; większy wynik oznacza większe nasilenie objawów
 - Jakość życia zależna od zdrowia – kwestionariusz SF-36v2 [*Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Version 2*]; zakres od 0 do 100, większy wynik oznacza lepszy stan zdrowia
 - Ocena nasilenia i zmian wg pacjenta – kwestionariusz PGIS [*Patient Global Impressions of Severity*] i PGIC [*Patient Global Impressions of Change*]; skala 7-punktowa (1 = dużo lepiej, 7 – dużo gorzej)
 - Ocena wpływu na aktywność i produktywność – kwestionariusz WPAI-GH [*Work Productivity and Activity Impairment General Health*]; wyrażana w procentach, większy wynik oznacza większe upośledzenie
- Bezpieczeństwo (wyniki dostępne także dla fazy OLE)
- Farmakokinetyka

Interwencja i komparatory

- **BEN** – benralizumab, 30 mg SC (w 1 iniekcji), co 4 tygodnie (Q4W)
- **MEP** – mepolizumab, 300 mg SC (w 3 iniekcjach po 100 mg), co 4 tygodnie (Q4W)
- Leczenie 52 tygodnie
- Po wstępnym włączeniu i potwierdzeniu kryteriów włączenia (wizyta 1), potencjalnie kwalifikujący się pacjenci zostali włączeni do okresu przesiewowego trwającego od ≥ 1 do ≤ 4 tygodni, w którym to czasie musieli przyjmować stałą/stabilną dawkę doustnych GKS (7,5 do 50 mg/dobę doustnych GKS) przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2). Pacjenci otrzymujący terapię immunosupresyjną musieli otrzymywać stałą dawkę przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2) i powinni przyjmować tę samą dawkę przez cały okres zaślepionego etapu badania. Dozwolone było zmniejszenie dawki ze względów bezpieczeństwa
- Średni czas podawania benralizumabu wyniósł 337,0 (SD: 23,50) dnia, a mepolizumabu 330,7 (SD: 56,13) dnia, a łączny czas ekspozycji na leczenie wyrażony jako liczba pacjento-lat odpowiednio 70,2 vs 70,3
- Główna analiza w 52 tygodniu, po tym czasie rozpoczynała się otarta faza wydłużona trwająca ≥ 1 rok, w czasie której wszyscy pacjenci otrzymywali benralizumab 30 mg SC Q4W [ta część badania jest aktualnie w toku, wyniki odnośnie bezpieczeństwa w doniesieniu konferencyjnym *Specks 2024*] – włączono do niej 128 (91,4%) chorych – 66 kontynuowało terapię BEN, natomiast 62 zmieniło leczenie MEP na terapię BEN; łączny czas ekspozycji na leczenie wyrażony jako liczba pacjento-lat odpowiednio 76,1 vs 78,6
- Lekі zabronione (którykolwiek z poniższych):

MANDARA (NCT04157348; publikacja Wechsler 2024, [REDACTED] oraz doniesienia konferencyjne: Hellmich 2024, Merkel 2024, Nair 2024, Specks 2024, Wechsler 2023, Wechsler 2024a, Wechsler 2024b i Wechsler 2024c)

- Dawka doustnych GKS >50 mg/dobę w okresie 4 tygodni przed początkiem badania
- Kortykosteroidy podawane dożylnie (IV), domięśniowo (IM) lub podskórnie (SC) w okresie 4 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2)
- Omalizumab w ciągu 130 dni przed skryningiem (1 wizyta)
- Cyklofosfamid doustnie w ciągu 2 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2) i cyklofosfamid dożylnie w ciągu 3 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2)
- Rytuksymab w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (1 wizyta); ponadto u pacjenta liczba obwodowych limfocytów B musiała powrócić do normalnego zakresu
- Immunoglobulina IV lub SC w ciągu 30 dni przed skryningiem (wizyta 1)
- Interferon-α w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (wizyta 1)
- Terapię anty-TNF w ciągu 12 tygodni przed skryningiem (wizyta 1)
- Anty-CD52 (alemtuzumab) w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (wizyta 1)
- Jakiegokolwiek wcześniejsze lub obecne leczenie mepolizumabem (MEP), reslizumabem (RES), dupilumabem (DUP) lub benralizumabem (BEN) bądź innym lekiem biologicznym dostępnym na rynku lub będącym w fazie badań
- Wszelkie inne wprowadzone do obrotu lub produkty biologiczne będące w fazie badań w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania przed skryningiem, w zależności od tego, który okres jest dłuższy.

Leki stosowane w ramach standardowej terapii (SOC) w trakcie badania

	BEN, N=70	MEP, N=70	Ogółem, N=140
Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe			
– Prednizon	48 (68,6%)	41 (58,6%)	89 (63,6%)
– Prednizolon	23 (32,9%)	28 (40,0%)	51 (36,4%)
– Metyloprednizolon	2 (2,9%)	4 (5,7%)	6 (4,3%)
– Hydrokortyzon	1 (1,4%)	0	1 (0,7%)
Inne terapie immunomodulujące			
– Azatiopryna (AZA)	15 (21,4%)	13 (18,6%)	28 (20,0%)
– Metotreksat (MTX)	7 (10,0%)	5 (7,1%)	12 (8,6%)
– Mykofenolan mofetylu (MMF)	4 (5,7%)	3 (4,3%)	7 (5,0%)
– Metotreksat sodu	1 (1,4%)	1 (1,4%)	2 (1,4%)
– Hydroksychlorochina	0	1 (1,4%)	1 (0,7%)

Populacja

Kryteria włączenia

- Pisemna zgoda na udział w badaniu przed przystąpieniem do jakichkolwiek procedur
- Dorośli (≥18 lat)
- Udokumentowane rozpoznanie eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) ≥6 miesięcy przed skryningiem; datę pierwszej wizyty ustalono na podstawie historii lub obecności astmy oraz udokumentowanej eozynofilii (>1,0 × 10⁹/l i/lub >10% leukocytów) oraz udokumentowania ≥2 z następujących dodatkowych cech EGPA:
 - Biopsja wykazująca histopatologiczne cechy eozynofilowego zapalenia naczyń, lub okołonaczyniowy naciek eozynofilowy, lub ziarniniakowe zapalenie bogate w eozynofile
 - Neuropatia, mono lub poli (deficyt motoryczny lub zaburzenia przewodzenia nerwowego)
 - Nacieki w płucach, nieutralone
 - Nieprawidłowość zatokowo-nosowa
 - Kardiomiopatia (stwierdzona na podstawie echokardiografii lub rezonansu magnetycznego)
 - Kłębuszkowe zapalenie nerek (krwiomocz, wałeczki [casts] krwinek czerwonych i białkomocz)
 - Krwotok pęcherzykowy (w wyniku płukania oskrzelowo-pęcherzykowego)
 - Plamica wyczuwalna palpacyjnie

MANDARA (NCT04157348; publikacja Wechsler 2024, [REDACTED] oraz doniesienia konferencyjne: Hellmich 2024, Merkel 2024, Nair 2024, Specks 2024, Wechsler 2023, Wechsler 2024a, Wechsler 2024b i Wechsler 2024c)

Kryteria wykluczenia

- Dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ANCA), immunofluorescencja i/lub dodatni wynik testu na przeciwciała MPO i/lub PR3
- Choroba nawracająca lub oporna na leczenie, zdefiniowaną jako:
 - **Nawrót choroby:** ≥ 1 potwierdzony nawrót EGPA w wywiadzie (tj. wymagający zwiększenia dawki doustnych GKS zainicjowanej przez badacza, rozpoczęcia/zwiększenia dawki terapii immunosupresyjnej lub hospitalizacji) w ciągu ostatnich 2 lat, który wystąpił ≥ 12 tygodni przed skryningiem (wizyta 1) podczas przyjmowania dawki prednizolonu (lub odpowiednika) $\geq 7,5$ mg/dobę.
 - **Japońska definicja nawrotu choroby:** ≥ 1 potwierdzony nawrót EGPA (tj. wymagający zwiększenia dawki doustnych GKS zainicjowanej przez badacza, rozpoczęcia podawania dożylnego (IV) prednizolonu (lub jego odpowiednika), rozpoczęcia/zwiększenia dawki terapii immunosupresyjnej, rozpoczęcia/zwiększenia dawki immunoglobuliny dożylniej lub hospitalizacja) w ciągu ostatnich 2 lat, który wystąpił ≥ 12 tygodni przed skryningiem (wizyta 1) podczas przyjmowania dawki prednizolonu (lub odpowiednika) $\geq 7,5$ mg /dzień.
 - **Choroba oporna na leczenie:** albo nieosiągnięcie remisji w ciągu 6 miesięcy przed wizytą 1 (BVAS [skala 0–63] = 0 i dawka doustnych GKS $\leq 7,5$ mg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika) po leczeniu indukcyjnym według standardowego schematu, podawanym przez ≥ 3 miesiące; LUB w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (wizyta 1), nawrót objawów EGPA (niekoniecznie zgodny z definicją nawrotu w protokole) podczas zmniejszania dawki doustnych GKS, występujący przy dowolnej dawce $\geq 7,5$ mg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika.
- Po wstępnym włączeniu i potwierdzeniu kryteriów włączenia (wizyta 1), potencjalnie kwalifikujący się pacjenci zostali włączeni do okresu przesiewowego trwającego od ≥ 1 do ≤ 4 tygodni, w którym to czasie musieli przyjmować stałą/stabilną dawkę doustnych GKS (7,5 do 50 mg/dobę doustnych GKS) przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2). Pacjenci otrzymujący terapię immunosupresyjną musieli otrzymywać stałą dawkę przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową (wizyta 2) i powinni przyjmować tę samą dawkę przez cały okres zaślepienia etapu badania. Dozwolone było zmniejszenie dawki ze względów bezpieczeństwa.
- Rozpoznanie ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (wcześniej znanej jako ziarniniakowość Wegenera) lub mikroskopowe zapalenie naczyń
- Niedawne lub trwające (w ciągu 3 miesięcy przed wizytą 1) EGPA zagrażające narządom lub życiu
- Choroba nowotworowa lub choroba wątroby występująca obecnie lub w przeszłości
- Niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa
- Choroba zakaźna lub zakażenie pasożytnicze
- Niedobór odporności lub dodatni wynik testu na obecność wirusa HIV
- Alergia, nietolerancja lub anafilaksja na terapię biologiczną lub szczepionkę, albo alergia lub reakcja na badany produkt w wywiadzie
- Znane, istniejące wcześniej, istotne klinicznie nieprawidłowości endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne, oddechowe lub inne nieprawidłowości układu, które nie są związane z EGPA i nie są kontrolowane standardowym leczeniem
- Leki zabronione (którykolwiek z poniższych):
 - Dawka doustnych GKS > 50 mg/dobę w okresie 4 tygodni przed początkiem badania
 - Kortykosteroidy podawane dożylnie (IV), domięśniowo (IM) lub podskórnie (SC) w okresie 4 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2)
 - Omalizumab w ciągu 130 dni przed skryningiem (1 wizyta)
 - Cyklofosfamid doustnie w ciągu 2 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2) i cyklofosfamid dożylnie w ciągu 3 tygodni przed początkiem badania (wizyta 2)
 - Rytuksymab w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (1 wizyta); ponadto u pacjenta liczba obwodowych limfocytów B musiała powrócić do normalnego zakresu
 - Immunoglobulina IV lub SC w ciągu 30 dni przed skryningiem (wizyta 1)
 - Interferon- α w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (wizyta 1)
 - Terapia anty-TNF w ciągu 12 tygodni przed skryningiem (wizyta 1)
 - Anty-CD52 (alemtuzumab) w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (wizyta 1)
 - Jakiegokolwiek wcześniejsze lub obecne leczenie mepolizumabem (MEP, reslizumabem (RES), dupilumabem (DUP) lub benralizumabem (BEN), dostępnym na rynku lub lekiem biologicznym będącym w fazie badań

MANDARA (NCT04157348; publikacja Wechsler 2024, [REDACTED] oraz doniesienia konferencyjne: Hellmich 2024, Merkel 2024, Nair 2024, Specks 2024, Wechsler 2023, Wechsler 2024a, Wechsler 2024b i Wechsler 2024c)

– Wszelkie inne wprowadzone do obrotu lub produkty biologiczne będące w fazie badań w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania przed skryningiem, w zależności od tego, który okres jest dłuższy.

Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Kobiety, n (%)	Rodzaj EGPA, n (%)	Średni czas od diagnozy EGPA (SD) [lata]	Średnia liczba eozynofili we krwi (SD)/ μ l
BEN (N = 70)	52,0 (13,9)	45 (64%)	Nawracające: 16 (23%) Oporne: 4 (6%) Nawracające i oporne: 50 (71%)	5,39 (5,38)	306,0 (225,0)
MEP (N = 70)	52,7 (14,4)	39 (56%)	Nawracające: 16 (23%) Oporne: 4 (6%) Nawracające i oporne: 50 (71%)	4,93 (5,92)	384,9 (563,6)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między grupami.

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja i otrzymanie leczenia	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia	Ukończenie fazy DB
BEN		70 (100%)	70 (100%)	1 (1,4%)	69 (98,6%)
MEP	157	70 (100%)	70 (100%)	3 (4,3%)	67 (95,7%)
Ogółem		140 (100%)	140 (100%)	4 (2,9%)	136 (97,1%)

Główne wyniki

Analiza skuteczności, BEN vs MEP, N=70 i N=70

Punkt końcowy	BEN, N=70	MEP, N=70	Różnica między grupami (95% CI)
<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów uzyskujących remisję zarówno w 48 jak i 52 tyg. 			
Remisja (główny punkt końcowy)	59,2%	56,5%	2,71 p.p. (-12,54; 17,96), p = 0,7278
Remisja wg EULAR	79%	74%	5 (95% CI: -7; 18)
Całkowita remisja	23,5%	11,1%	12,47 p.p. (0,46, 24,48), p = 0,0418
BVAS = 0	83,0%	84,2%	-1,17 p.p. (-13,27; 10,94)
Dobowa doustnych GKS \leq 4 mg/d	62,1%	57,9%	4,14 p.p. (-11,08; 19,36)
<ul style="list-style-type: none"> Trwała remisja 			
Główny punkt końcowy	46/70 (65,7%)	45/70 (64,3%)	HR = 1,19 (0,78; 1,81), p = 0,7793
Całkowita	25/70 (35,7%)	16/70 (22,9%)	HR = 1,82 (0,97; 3,50), p = 0,0966
<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z poważnych nawrotom w trakcie etapu badania z zaślepieniem 			

MANDARA (NCT04157348; publikacja Wechsler 2024, [REDACTED] oraz doniesienia konferencyjne: Hellmich 2024, Merkel 2024, Nair 2024, Specks 2024, Wechsler 2023, Wechsler 2024a, Wechsler 2024b i Wechsler 2024c)

≥1 poważne nawrót		0	3 (4,3%)	
	0	70 (100)	67 (95.7)	
Liczba poważnych nawrotów na pacjenta	1	0	2 (2.9)	
	2	0	1 (1.4)	
	≥3	0	0	
ARR na pacjenta	Średnia (SD)	0,00 (0,000)	0,05 (0,277)	
	Mediana (zakres)	0,00 (0,0-0,0)	0,00 (0,0-2,0)	
<ul style="list-style-type: none"> Zmiana wyniku VDI w 24 i 52 tyg. w stos. do wartości początkowej 				
24 tydz.		0,06	0,04	0,01 (-0,07; 0,10)
52 tydz.		0,13	0,10	0,03 (-0,10; 0,16)
<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów uzyskujących określoną kategorię w skali PGIS na początku badania i w 52 tyg. 				
Bardzo ciężkie	Pocz. badania	1,4%	2,9%	
	52 tydz.	3,3%	0	
Ciężkie	Pocz. badania	10,0%	7,1%	
	52 tydz.	8,2%	1,6%	
Umiarkowane	Pocz. badania	40,0%	37,1%	
	52 tydz.	26,2%	19,7%	
Łagodne	Pocz. badania	25,7%	22,9%	
	52 tydz.	23,0%	31,1%	
Bardzo łagodne	Pocz. badania	11,4%	27,1%	
	52 tydz.	32,8%	29,5%	
Brak objawów	Pocz. badania	11,4%	2,9%	
	52 tydz.	6,6%	18,0%	
<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów uzyskujących korzyść kliniczną 				
Korzyść kliniczna (dawka doustnych GKS ≤4 mg/d)		66 (94,3)	63 (90,0)	4,60 (-4,22 to 13,41)
Korzyść kliniczna (dawka doustnych GKS ≤7,5 mg/d)		68 (97,1)	69 (98,6)	-1,13 (-5,85 to 3,59)
<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą 				
Odpowiedź całkowita (dawka doustnych GKS ≤4 mg/d)		43 (61,4)	39 (55,7)	7,90 (-7,32 to 23,12)
Odpowiedź całkowita (dawka doustnych GKS ≤7,5 mg/d)		45 (64,3)	41 (58,6)	6,93 (-8,42 to 22,28)
<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów, u których w porównaniu z wartością wyjściową zmniejszono średnią dzienną doustną dawkę glikokortykosteroidów w tygodniach od 48. do 52. 				
≥50% redukcja dawki doustnych GKS		86,1%	73,9%	12,26 p.p. (-0,57; 25,10), p = 0,0611

MANDARA (NCT04157348; publikacja Wechsler 2024, [REDAKTOWANE] oraz doniesienia konferencyjne: Hellmich 2024, Merkel 2024, Nair 2024, Specks 2024, Wechsler 2023, Wechsler 2024a, Wechsler 2024b i Wechsler 2024c)

100% redukcja dawki doustnych GKS	41,4%	25,8%	15,69 p.p. (0,67; 30,71), p = 0,0406
-----------------------------------	-------	-------	---

Dawka doustnych GKS ≤4 mg/d	70,4%	69,6%	0,76 p.p. (-13,98; 15,51)
-----------------------------	-------	-------	---------------------------

- Ocena stopnia nasilenia choroby przez pacjenta

Ogółem można stwierdzić, że brak objawów odnotowano u 6,6% chorych z grupy benralizumabu i 18,0% chorych z grupy mepolizumabu. Zbliżony odsetek między analizowanymi interwencjami stwierdzono w przypadku objawów bardzo łagodnych (które były najczęściej obserwowaną kategorią odpowiedzi w ocenie stopnia nasilenia choroby przez pacjenta), łagodnych i umiarkowanych. Częściej po 52 tyg. leczenia BEN pacjenci zgłaszali objawy ciężkie i bardzo ciężkie w odniesieniu do terapii MEP, odpowiednio 8,2% vs 1,6% i 3,3% vs 0%. Trzeba przy tym jednak zaznaczyć, że różnice między grupami występowały już wyjściowo.

- Odsetek pacjentów z trwałym całkowitym zaprzestaniem stosowania doustnych GKS od 40. do 52. tygodnia

n/N (%), HR (95% CI), p	17/70 (24,3%)	7/70 (10,0%)	2,97 (1,26; 7,77), p = 0,0268
-------------------------	---------------	--------------	-------------------------------

- Średnia dzienna dawka prednizolonu/prednizonu w okresie od 48. do 52. tygodnia

0 mg	29 (41,4%)	19 (27,1%)	OR= 1,42 (0,77; 2,62)
>0 do ≤4,0 mg	20 (28,6%)	30 (42,9%)	
>4,0 do ≤7,5 mg	14 (20,0%)	13 (18,6%)	
>7,5 mg	7 (10,0%)	8 (11,4%)	

- Redukcja w stos. do wartości wyjściowej w średniej dobowej dawce doustnych GKS w okresie od 48. do 52. tygodnia

Brak redukcji/ wycofanie leku	3 (4,3)	7 (10,0)	OR= 1,80 (0,98; 3,28)
<25% redukcja	0 (0,0)	2 (2,9)	
≥25 do <50% redukcja	7 (10,0)	9 (12,9)	
≥50 do <75% redukcja	20 (28,6)	17 (24,3)	
≥75 do <100% redukcja	11 (15,7)	17 (24,3)	
100% redukcja	29 (41,4)	18 (25,7)	

- Odsetek pacjentów uzyskujących redukcję liczby eozynofili we krwi w 52. tygodniu

<150 komórek/μl	95,5%	98,7%	-3,21 p.p. (-8,91; 2,49)
≤30 komórek/μl	69,4%	16,5%	52,88 p.p. (39,04; 66,7)
≥90% w stos. do wart. początkowej	60,5%	14,0%	46,52 p.p. (34,70; 58,34)

- Mediana (95% CI) dni do wystąpienia pierwszej redukcji liczby eozynofili:

do <150 komórek/μl	8,00 (8,00; 9,00)	8,00 (8,00; 9,00)	1,05 (0,74; 1,50), p = 0,7767
do ≤30 komórek/μl	26,50 (10,00; 29,00)	183,00 (120,00; 274,00)	3,86 (2,57; 5,84), p < 0,0001
o ≥90% w stos. do wart. początkowej	63,50 (29,00; 88,00)	no.	4,75 (2,94; 7,91), p < 0,0001

Analiza bezpieczeństwa, BEN vs MEP

	BEN, N=70	MEP, N=70
AEs ogółem	63 (90%)	67 (96%)
Najczęstsze AEs:		
▪ COVID-19	15 (21%)	19 (27%)

MANDARA (NCT04157348; publikacja Wechsler 2024, [REDACTED] oraz doniesienia konferencyjne: Hellmich 2024, Merkel 2024, Nair 2024, Specks 2024, Wechsler 2023, Wechsler 2024a, Wechsler 2024b i Wechsler 2024c)

▪ Ból głowy	12 (17%)	11 (16%)
▪ Ból stawów	12 (17%)	8 (11%)
▪ Zapalenie nosa i gardła	6 (9%)	10 (14%)
▪ Zapalenie zatok	5 (7%)	8 (11%)
SAEs:	4 (6%)	9 (13%)
▪ Poważne zdarzenia niepożądane	1 (1%)	1 (1%)
▪ COVID-19	0	1 (1%)
▪ Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (1%)	0
▪ Zapalenie oskrzeli	0	1 (1%)
▪ Zakażenie dróg moczowych	0	1 (1%)
▪ Infekcja rany	0	1 (1%)
▪ Zapalenie dróg żółciowych	0	1 (1%)
▪ Naciek eozynofilowy w wątrobie	0	2 (3%)
▪ Rak prostaty	1 (1%)	0
▪ Neuropatia obwodowa	1 (1%)	0
▪ Omdlenie	0	1 (1%)
▪ Ostra niewydolność oddechowa	0	2 (3%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	1 (1%)	1 (1%)
AEs prowadzące do zakończenia badania		
▪ Rak prostaty	0	2 (3%)
AEs prowadzące do zgonu	0	0

- Badacze podkreślili, że profil bezpieczeństwa z fazy z podwójnym zaślepieniem oraz z fazy OLE był zbliżony i nie odnotowano znamienych różnic między pacjentami stosującymi przez cały ten czas BEN, a chorymi, którzy w fazie OLE przeszli na terapię benralizumabem z mepolizumabu otrzymywanego w fazie z podwójnym zaślepieniem.
- Wskazano, że do najczęstszych AEs wśród pacjentów kontynuujących terapię BEN z okresu z podwójnym zaślepieniem, jak i chorych, którzy przeszli na terapię BEN z wcześniejszego leczenia MEP, należały: COVID-19 (odpowiednio 33,3% [wskaźnik częstości/100 pacjento-lat: 28,9] vs 43,5% [34,4]), zapalenie śluzówki jamy nosa i gardła (9,1% [7,9] vs 17,7% [14,0]), zapalenie zatok (21,2% [18,4] vs 6,5% [5,1]), choroby grypopodobne (10,6% [9,2] vs 6,5% [5,1]) i zapalenie oskrzeli (10,6% [9,2] vs 3,2% [2,5]). Z kolei najczęściej pojawiającymi się SAEs były zakażenia (4,5% [3,9] vs 8,1% [6,4]).

Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1, czynniki stratyfikacji: region (Ameryka Północna, reszta świata, Japonia)
- Zaślepienie: podwójne; aby zachować zaślepienie, pacjenci otrzymywali 4 wstrzyknięcia podczas jednej wizyty: 1 podskórne wstrzyknięcie benralizumabu w dawce 30 mg i 3 podskórne wstrzyknięcia placebo dopasowanego mepolizumabu lub 3 podskórne wstrzyknięcia mepolizumabu w dawce 100 mg i 1 podskórne wstrzyknięcie placebo dopasowanego do benralizumabu
- W celu wspierania jakości i wiarygodności danych w badaniu utworzono Komitet Nadzoru Badania, którego zadaniem było zapewnienie spójnego podejścia do gromadzenia danych podczas całego badania we wszystkich ośrodkach. Komitet przeprowadził niezależne, zaślepienie przeglądy wcześniej zdefiniowanych danych w celu potwierdzenia prawidłowego stosowania skali *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) i *Vasculitis Damage Index* (VDI). Komitet wykonał także przegląd ocen nawrotu i remisji, aby zapewnić dokładność i zgodność z definicjami określonymi w protokole, w celu zapewnienia kompletności i integralności danych potwierdzających pierwszorzędkowy punkt końcowy oraz monitorowania jakości

MANDARA (NCT04157348; publikacja Wechsler 2024, [REDAKTOWANE] oraz doniesienia konferencyjne: Hellmich 2024, Merkel 2024, Nair 2024, Specks 2024, Wechsler 2023, Wechsler 2024a, Wechsler 2024b i Wechsler 2024c)

badania, przebiegu badania, BVAS i zakończenia VDI oraz oceny nawrotu i remisji. Posiedzenia komitetu odbywały się co najmniej raz na kwartał. Komitet wykonał przegląd danych dotyczących BVAS, VDI, nawrotu i remisji podczas wszystkich wizyt wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu

- **Uzasadnienie dawki benralizumabu stosowanej w badaniu:** Dawkę terapeutyczną benralizumabu ustalono na podstawie wcześniejszych danych z badań klinicznych dotyczących ciężkiej astmy i zespołu hipereozynofilowego (HES), ponieważ uznano, że formalne badanie dotyczące ustalania dawki nie jest wykonalne ze względu na rzadkość występowania EGPA. Zatwierdzony schemat dawkowania benralizumabu w ciężkiej astmie to 30 mg podawane podskórnice co 4 tygodnie przez pierwsze 3 dawki, a następnie co 8 tygodni, jednakże w badaniach rejestracyjnych/kluczowych (*pivotal*) testowano również częstszy schemat dawkowania wynoszący 30 mg podskórnice co 4 tygodnie i nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy obiema częstotliwościami podawania. Uznano, że schemat dawkowania benralizumabu podskórnice 30 mg co 4 tygodnie jest konieczny w przypadku EGPA, ponieważ jest to choroba cięższa od astmy, często z zapaleniem naczyń innych narządów, a liczba eozynofiliów u pacjentów z EGPA jest często większa niż u pacjentów z astmą eozynofilową. Dane z badania klinicznego w HES potwierdzają stosowanie benralizumabu w dawce co 4 tygodnie w EGPA, ponieważ obciążenie eozynofilami w EGPA jest podobne do obserwowanego w HES, przy czym obie choroby mają również pewne wspólne cechy kliniczne i histologiczne. Benralizumab w dawce 30 mg co 4 tygodnie był dobrze tolerowany i skutecznie zmniejszał eozynofilię we krwi i tkankach u pacjentów z kilkoma podtypami klinicznymi HES. Profile bezpieczeństwa benralizumabu były spójne w przypadku obu schematów dawkowania

14.9.2 Bettiol 2023

Tabela 107. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Bettiol 2023.

Bettiol 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne, kohortowe w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej, typu pretest/posttest.		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	7/8 [1. +; 2. +; 3. +; 4. +; 5. –; 6. +; 7. +; 8. +]	Klasyfikacja AOTMIT	IVA
Liczba ośrodków	28 w 6 krajach (Włochy, Francja, UK, Rosja, Hiszpania, Szwajcaria)	Sponsor	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych
Okres obserwacji	12 miesięcy. Ramy czasowe badania – 01.01.2019 do 30.09.2022 [retrospektywnie włączano pacjentów leczonych w tym okresie benralizumabem].		
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie EGPA, w ramach dużego wieloośrodkowego badania obserwacyjnego RWE.		
Ocena	Dane kliniczne i biologiczne zebrano retrospektywnie na podstawie kart pacjentów w momencie rozpoczęcia benralizumabu (miesiąc 0) i następnie po 3, 6 i 12 miesiącach. Wszystkie dane zebrano przy użyciu standardowego formularza, opracowanego przez ośrodek koordynujący.		
Analiza statystyczna	Dane prezentowano w postaci median i IQR dla parametrów ciągłych i jako liczby całkowite i wartości procentowe dla danych policzalnych. Analizy uwzględniały tylko pacjentów z dostępnymi danymi dla każdego punktu czasowego. Odpowiedź na leczenie obliczano jako relatywną częstość wraz z 95% CI. Odpowiedź porównywano pomiędzy chorymi ANCA-dodatnimi i ANCA-ujemnymi przy użyciu testu dokładnego Fishera dla danych niesparowanych, z przyjęciem poprawki Bonferroniego dla porównań wielokrotnych w 3 punktach czasowych – wartość $p < 0,017$ była uznawana za istotną statystycznie.		

Bettiol 2023

Dodatkowo 3 zmienne ciągłe (dawka GKS, liczba eozynofili, FEV1), wybrane na podstawie ich klinicznej istotności, były formalnie porównywane w 4 punktach okresu obserwacji, przy użyciu testu Friedmana dla 4 pomiarów w miesiącach 0-12, następnie testem Dunn's dla porównań wielokrotnych dla każdego punktu czasowego (miesiące 3, 6 i 12) vs wartość początkowa (miesiąc 0). W analizie uwzględniono tylko pacjentów z dostępnymi danymi dla wszystkich 4 punktach czasowych. Do analizy danych o rozkładzie innym normalny wykorzystywano testy nieparametryczne.

Główny punkt końcowy – ocena częstości występowania całkowitej odpowiedzi, zdef. jako brak aktywności choroby (wynik BVAS = 0) i zmniejszenie dawki prednizonu do ≤ 4 mg/d

Dodatkowe punkty końcowe:

- Odpowiedź częściowa zdef. jako brak aktywności choroby i dawka prednizonu ≥ 4 mg/d
- Nawrót choroby – ocena u pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą, def. Jako wystąpienie ≥ 1 z następujących:
 - aktywne zapalenie (BVAS > 0) lub pogorszenie objawów astmy lub objawy ETN skutkujące zwiększeniem dawki prednizonu $> 4,0$ mg/d, przy braku czynników zaburzających (np. zakażeń)
 - rozpoczęcie nowej terapii immunosupresyjnej
 - komplikacje oddechowe skutkujące przyjęciem na oddział ratunkowy
- u pacjentów z nawrotem odpowiedź na leczenie w kolejnym punkcie czasowym była oceniana wg tej samej definicji co w ocena odpowiedzi w całej kohorcie
- Ocena aktywności choroby (BVAS)
- Ocena objawów choroby
- Liczba eozynofili
- Ocena czynności płuc – FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela
- Zaostrzenia astmy – def. wg ERS i EAACI, wymagające zwiększenia dawki doustnych GKS
- Konieczność leczenia ratunkowego
- Ocena zmiany dawkowania GKS i LMPCh
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- **BEN** – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W), zgodnie z lokalną praktyką kliniczną.
- Benralizumab z dawkowaniu zalecanym dla astmy eozynofilowej.
- Leczenie benralizumabem rozpoczęto jako dodatek (*add-on*) do stosowanych konwencjonalnych syntetycznych LMPCh (17 [14%] azatiopryna, 17 [14%] metotreksat, 5 [4%] mykofenolan mofetylu, 1 [1%] cyklosporyna). 113 (93%) stosowało GKS, spośród których 22 (19%) miało zwiększoną dawkę doustnych GKS w trakcie miesiąca przed rozpoczęciem BEN.

Populacja

Kryteria włączenia

- Włączano pacjentów leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) w ośrodkach klinicznych biorących udział w badaniu; pacjentów włączano w sposób konsekwentny
- Rozpoznanie EGPA wg kryteriów ACR/EULAR (postać nawrotowa lub oporna)
- Leczenie benralizumabem *off-label* (w jakiegokolwiek dawce w którejkolwiek linii leczenia) zgodnie z lokalną praktyką kliniczną dla astmy eozynofilowej (w tym okresie benralizumab nie był dopuszczony do obrotu we wskazaniu EGPA w Europie)
- Pisemna zgoda na udział w badaniu
- Informacja o pochodzeniu etnicznym pacjentów nie jest rutynowo wpisywana w karty pacjentów i nie była dostępna

Kryteria wykluczenia

- Leczenie benralizumabem w ramach badań klinicznych
- Okres obserwacji < 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia benralizumabem

Charakterystyka populacji

N=121

Kobiety stanowiły 53% (n=64). Mediana wieku w momencie rozpoczęcia benralizumabu 54,1 lat (IQR: 44,2-26,2), mediana czasu trwania choroby 4,2 lata (IQR: 1,8-11,5). Ocena objawów pomiędzy diagnozą EGPA a rozpoczęciem benralizumabu: astma 99% (n=120), mediana czasu trwania w momencie rozpoczęcia benralizumabu 8,0 lat (IQR: 3,0-15,0); zajęcie ENT w wywiadzie 92% (n=111), mediana czasu trwania 6,0 lat (IQR: 3,0-11,0). Inne objawy choroby: objawy ogólnoustrojowe 67% (n=81),

Bettiol 2023

neuropatia obwodowa 45% (n=54), skórne 35% (n=42), sercowe 26% (n=32). Obecność ANCA stwierdzono u 41 (34%) pacjentów w momencie diagnozy EGPA.

W momencie rozpoczęcia benralizumabu 116 (96%) pacjentów otrzymywało doustne GKS, a 80 (66%) konwencjonalne syntetyczne LMPCh, głównie w skojarzeniu z wziewnymi GKS i długodziałającymi beta2-agonistami celem uzyskania kontroli astmy (116, 96%) lub z terapią wziewną z powodu zajęcia ENT (77, 64%). Oprócz terapii biologicznej LMPCh, 32 (26%) pacjentów otrzymywało wcześniej mepolizumab, 17 (14%) rytuksymab, 8 (7%) omalizumab. 28 (23%) chorych otrzymywało benralizumab jako pierwszą linię leczenia (nieleczeni wcześniej konwencjonalnym syntetycznym lub biologicznym LMPCh).

135 pacjentów z 28 ośrodków europejskich oceniano pod kątem włączenia (8 pacjentów wykluczono z powodu okresu obserwacji <3 miesięcy po rozpoczęciu benralizumabu, 6 pacjentów wykluczono z powodu nieprawidłowości w danych w trakcie okresu obserwacji);

Przebieg chorych

121 pacjentów włączono do analizy

- 121 – ocena odpowiedzi w 3 miesiącu i ocena bezpieczeństwa
- 87 – ocena odpowiedzi w 6 miesiącu
- 69 – ocena odpowiedzi w 12 miesiącu

Wyniki**Analiza skuteczności, BEN, N=121**, wyniki po 3, 6, 12 miesiącach leczenia

- Odpowiedź całkowita – 15/87 (12,4%; 95% CI: 7,1%; 19,6%) w 3 mies., 25/87 (28,7%, 95% CI: 19,5; 39,4%) w 6 mies., 32/69 (46,4%, 95% CI: 34,3%; 58,8%) w 12 mies.
 - Odpowiedź częściowa – 43/87 (35,5%; 95% CI: 27,0%; 44,8%) w 3 mies., 23/87 (26,4%, 95% CI: 17,6; 37,0%) w 6 mies., 13/69 (18,8%, 95% CI: 10,4%; 30,1%) w 12 mies.
 - Nawrót po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi – 6 pacjentów
- BVAS, mediana (IQR): wart. początkowa 3,0 (2,0-8,0), w 3 i 6 mies. 0,0 (0,0-2,0), w 12 mies. 0,0 (0,0-1,0)
- Dobowa dawka prednizonu, mediana (IQR) [mg/d]: wart. początkowa 10,0 (5,0-12,5), w 3 mies. 5,0 (3,6-8,5), p<0,01, w 6 mies. 5,0 (2,5-6,3), p<0,0001, w 12 mies. 2,5 (0,0-5,0), p<0,0001
- Odnotowano zmniejszenie odsetka pacjentów z objawami ogólnoustrojowymi, aktywną obwodową chorobą neurologiczną, zajęciem ucha, nosa i gardła oraz płuc, przy poprawie wyników badań czynnościowych płuc.

	Rozpoczęcie BEN, mies. 0, N=121	3 mies., N=121	6 mies., N=101	12 mies., N=85
BVAS, mediana (IQR)	3,0 (2,0-8,0)	0,0 (0,0-2,0), n=96	0,0 (0,0-2,0), n=87	0,0 (0,0-1,0), n=69
Skumulowane manifestacje kliniczne				
Płucne	114 (94%)	43 (36%)	36 (36%)	33 (39%)
ENT	85 (70%)	54 (45%)	46 (46%)	40 (47%)
Ogólnoustrojowe	44 (36%)	18 (15%)	15 (15%)	12 (14%)
Neuropatia obwodowa	23 (19%)	12 (10%)	11 (11%)	6 (7%)
Sercowe	12 (10%)	7 (6%)	7 (7%)	5 (6%)
Nerkowe	8 (7%)	4 (3%)	6 (6%)	6 (7%)
Żołądkowo-jelitowe	5 (4%)	2 (2%)	0	1 (1%)
Skórne	4 (3%)	4 (3%)	4 (4%)	0
Liczba eozynofili, mediana (IQR) [komórek/μl]				
Cała kohorta	535,0 (140,0- 1000,0), n=116	0,0 (0,0-4,5), n=99	0,0 (0,0-2,5), n=68	0,0 (0,0-7,5), n=57

Bettiol 2023				
Tylko pacjenci z dostępnym wynikiem FEV1 dla wszystkich punktów czasowych, n=33	570,0 (410,0-1088,0)	0,0 (0,0-1,3)‡	0,0 (0,0-0,0)‡	0,0 (0,0-10,0)‡
Wartość należytą FEV1, mediana (IQR) [%]				
Cała kohorta	81,0 (65,0-90,0), n=94	91,0 (75,0-98,0), n=69	94,0 (77,0-99,0), n=68	94,5 (91,3-101,8), n=57
Tylko pacjenci z dostępnym wynikiem FEV1 dla wszystkich punktów czasowych, n=33	78,0 (65,5-89,0)	92,0 (81,0-97,5)‡	96,0 (80,0-99,5)‡	95,0 (81,0-100,5) ‡
ANCA-dodatni	23/110 (21%)	10/92 (11%)	11/82 (13%)	14/68 (21%)
Leczenie towarzyszące				
GKS	133 (93%)	100/117 (85%)	77 (76%)	53 (62%)
Dobowa dawka GKS, mediana (IQR) [mg/d]; Cała kohorta	10,0 (5,0-12,5)	5,0 (3,6-8,5)	5,0 (2,5-6,3)	2,5 (0,0-5,0)
Dobowa dawka GKS, mediana (IQR) [mg/d]; Tylko pacjenci z dostępnymi danymi dla wszystkich punktów czasowych, n=78	10,0 (5,0-12,5)	5,0 (2,9-8,0); p<0,0001‡	5,0 (2,2-5,0); p<0,0001‡	2,5 (0,0-5,0); p<0,0001‡
Konwencjonalne syntetyczne LMPCh	40 (33%)	31/118 (26%)	27/99 (27%)	18 (21%)
Leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego				
ICS/LABA	112/115 (97%)	100/118 (85%)	81 (80%)	67/84 (80%)
Terapia wziewna przy zajęciu ENT	72/113 (64%)	62/115 (54%)	54/98 (55%)	39/83 (47%)
‡ p<0,01 w teście dla porównań wielokrotnych Dunn's dla każdego z punktów czasowych okresu obserwacji (miesiąc 3, 6 i 12) w porównaniu do wartości początkowej (miesiąc 0); do analizy włączono tylko pacjentów z dostępnymi danymi dla wszystkich czterech punktów czasowych.				
Punkt końcowy		3 mies. n/N (%); [95% CI]	6 mies. n/N (%; 95% CI)	12 mies. n/N (%; 95% CI)
• Uzyskanie odpowiedzi na leczenie benralizumabem				
	ogółem	58/121 (47,9%); [38,8; 57,2%]	48/87 (55,2%); [44,1%; 65,9%]	45/69 (65,2%); [52,8%; 76,2%]
Odpowiedź całkowita + częściowa	ANCA+	4/23 (17,4%); [5,0%; 38,8%]	10/19 (52,6%); [28,9%; 75,6%]	9/13 (69,2%); [38,6%; 90,9%]
	ANCA-	46/87 (52,9%); [41,9%; 63,7%]	30/59 (50,8%); [37,5%; 64,1%]	29/46 (63,0%); [47,5%; 76,8%]
	Wartość p*	<0,01**	1,00	0,75
* test dokładny Fishera dla ANCA+ vs ANCA- w momencie rozpoczęcia benralizumabu;				
** istotność statystyczna dla p<0,017, zgodnie z poprawką Bonferroniego dla porównań wielokrotnych dla 3 punktów okresu obserwacji.				
	ogółem	15/121 (12,4%); [7,1%; 19,6%]	25/87 (28,7%); [19,5%; 39,4%]	32/69 (46,4%); [34,3%; 58,8%]
Odpowiedź całkowita	ANCA+	0/23	3/19 (15,8%); [3,4%; 39,6%]	7/13 (53,8%); [25,1%; 80,8%]
	ANCA-	13/87 (14,9%); [8,2%; 24,2%]	19/59 (32,2%); [20,6%; 45,6%]	13/69 (18,8%); [10,4; 30,1]

Bettiol 2023

	ogółem	-	2 (1 astma i neu- rologiczny; 1 ENT)	4 (3 ENT; 1 astma i ENT)
Nawrót po odpowiedzi całkowitej	ANCA+	-	0	0
	ANCA-	-	2	4

- **Ocena parametrów oddechowych po rozpoczęciu leczenia benralizumabem**

Ocena parametrów oddechowych w poprzednim miesiącu	Rozpoczęcie BEN (T0)	3 mies. (T3)	6 mies. (T6)	12 mies. (T6)
N chorych	121	121	101	85
≥1 ciężkie zaostrzenie astmy	80 (66,1%)	8 (6,6%)	9 (8,9%)	5 (5,9%)
≥1 ratunkowe podanie OCS	79 (65,3%)	10 (8,3%)	10 (9,9%)	9 (10,6%)
≥1 ratunkowe podanie SABA	63 (52,1%)	12 (9,9%)	6 (5,9%)	3 (3,5%)
≥1 ratunkowe podanie antybiotyku	40 (33,1%)	4 (3,3%)	9 (8,9%)	3 (3,5%)
≥1 przyjęcie na SOR związane z astmą	19 (15,7%)	3 (2,5%)	1 (1,0%)	3 (3,5%)

Analiza bezpieczeństwa, BEN, N=121

- AEs: 19/121 (16%)
- Zakończenie leczenia benralizumabem: 16/121 (13%)

	Ogółem, n (%)	0-3 mies.	4-6 mies.	7-12 mies.
AEs	19 (16%)	9 (7%)	6 (5%)	4 (3%)
AEs wymagające hospitalizacji	3 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	0
Zakończenie leczenia benralizumabem	16 (13%)	0	7 (6%)	9 (7%)

Uwagi

- **Ograniczenia:** Ze względu na retrospektywny sposób zbierania danych i obserwacyjną metodykę badania, brak jest predefiniowanego oszacowania wielkości populacji i wielkości efektu. Brak grupy kontrolnej uniemożliwia kontrolę spontanicznej wariacji w aktywności choroby związanej z naturalnym przebiegiem choroby, jak również wpływ leczenia towarzyszącego na uzyskiwane wyniki. Badanie posiada również inne ograniczenia charakterystyczne dla retrospektywnej metodyki – brakujące historyczne dane w rekordach medycznych i brak systematycznej oceny parametrów klinicznych. Ponadto nie było możliwości oceny heterogeniczności w klinicznej ocenie pomiędzy ośrodkami i nie było możliwości wykluczenia czynników zaburzających opartych na specyficznych praktykach klinicznych.
- **Wnioski:** Uzyskane wyniki sugerują, że benralizumab może być skutecznym sposobem leczenia EGPA w rzeczywistej praktyce klinicznej. Terapia benralizumabem w ramach RWE wiąże się z poprawą czynności oddechowej i ENT manifestacji EGPA i redukcją ogólnej aktywności choroby.
- Badanie było zatwierdzone przez lokalne komisje etyczne (University of Florence Ethics Committee).
- Autorzy złożyli deklarację o potencjalnym konflikcie interesów (finansowanie z firm farmaceutycznych) lub zadeklarowali brak takiego konfliktu.

14.9.3 Cottu 2023Tabela 108. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Cottu 2023*.**Cottu 2023****Metodyka**

Fasenra® (benralizumab)

w leczeniu aktywnej postaci eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Cottu 2023			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu pretest/posttest.		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [1. +; 2. +; 3. +; 4. +; 5. –; 6. –; 7. +; 8. +]	Klasyfikacja AOTMIT	IVA
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (Francja)	Sponsor	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych
Okres obserwacji	Mediana 23 (IQR: 9-34) miesięcy. Ramy czasowe badania – luty 2019 do luty 2023.		
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie EGPA, niezależnie od tego, czy byli wcześniej leczeni mepolizumabem, czy nie.		
Ocena	Dane kliniczne i biologiczne zebrano retrospektywnie przy użyciu standardowego formularza opisu przypadku w sposób umożliwiający identyfikację.		
Analiza statystyczna	<p>Zmienne kategoryczne prezentowano w postaci liczby i wartości procentowej. Zmienne ciągłe prezentowano jako mediana (zakres), jeśli nie podano inaczej. Porównań zmiennych kategorycznych dokonano dwustronnym dokładnym testem Fishera, a porównań zmiennych ilościowych dokonano testem Manna-Whitneya. Test rang ze znakami McNemara i Wilcoxon dla par próbek zastosowano odpowiednio do pomiarów kategorycznych i ciągłych, powtarzanych. Wyniki binarne analizowano za pomocą regresji logistycznej. Czas do całkowitej lub częściowej odpowiedzi, niepowodzenie i zaostrzenie zapalenia naczyń pomiędzy różnymi podgrupami pacjentów analizowano za pomocą testu log-rank i regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. W analizie wieloczynnikowej wykorzystano jedynie zmienne znaczące ($p < 0,05$) i nieredundantne w analizie jednoczynnikowej. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania MedCalc Statistical Software V.20.110 (MedCalc Software, Ostenda, Belgia). Figury wykonano w programie GraphPad Prism V.8.0. (Oprogramowanie GraphPad, San Diego, Kalifornia, USA).</p> <p>Wykonano analizę w całej leczzonej populacji i w podziale na podgrupy wyróżnione na podstawie wcześniejszego stosowania mepolizumabu.</p> <p>Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.</p>		
Punkty końcowe	<p>Główny punkt końcowy – ocena częstości występowania całkowitej odpowiedzi, zdef. jako brak aktywności choroby (wynik BVAS = 0) i zmniejszenie dawki prednizonu do ≤ 4 mg/d</p> <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź częściowa zdef. jako brak aktywności choroby i dawka prednizonu ≥ 4 mg/d • Niepowodzenie leczenia – pierwotne niepowodzenie zdef. jako brak całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie; wtórne niepowodzenie zdef. jako pogorszenie astmy i/lub objawów ENT (ucho, nos i gardło), zaostrzenie zapalenia naczyń, prowadzące do zwiększenia dawki leczenia immunosupresyjnego po początkowej odpowiedzi na benralizumab • Wycofanie prednizonu • Bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> • BEN – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W) [zalecany schemat dawkowania]. • Zalecany schemat dawkowania benralizumabu stosowano u 63/66 (96%) pacjentów. • 16 (24%) jednocześnie stosowało inne leki immunosupresyjne. • Dawka prednizonu na początku leczenia benralizumabem wynosiła $\geq 7,5$ mg/dobę u 45 (66%) pacjentów. 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Rozpoznanie EGPA wg kryteriów ACR/EULAR z 2022 r. i/lub kryteria badania MIRRA (Wechsler 2017), stosujący benralizumab <i>off-label</i> (poza wskazaniem) z powodu nawrotu lub oporności na leczenie: 		

Cottu 2023

- Diagnoza nawracającej lub odpornej na leczenie EGPA ≥ 6 miesięcy wcześniej
- Stosowanie stałej dawki prednizolonu lub prednizonu ($\geq 7,5$ do $\leq 50,0$ mg na dobę, z lub bez dodatkową terapią immunosupresyjną) przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową.
- EGPA definiowana jako: obecność astmy w wywiadzie, stężenie eozynofili we krwi wynoszące 10% lub bezwzględna liczba eozynofili > 1000 komórek/ mm^3 oraz obecność ≥ 2 kryteriów typowych dla EGPA (histopatologiczne dowody eozynofilowego zapalenia naczyń, okołonaczyniowego nacieku eozynofilowego lub ziarniniakowego zapalenia bogatego w eozynofile; neuropatia; nacieki w płucach; nieprawidłowości zatokowo-nosowe; kardiomiopatia; kłębuszkowe zapalenie nerek; krwotok pęcherzykowy; wyczuwalna plamica lub obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów [ANCA]).

Kryteria wykluczenia

- Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń podczas skryningu, zagrażająca narządom lub zagrażająca życiu ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem.

Charakterystyka populacji

N=68

Kobiety stanowiły 43%. Mediana wieku 50 lat (IQR: 39-63). Obecność ANCA stwierdzono u 20 (29%) pacjentów z diagnozą EGPA, u 12 (60%) pozostały dodatkowo w momencie rozpoczęcia stosowania benralizumabu. 31 (46%) pacjentów otrzymywało wcześniej mepolizumab, w dawce 100 mg/4 tyg. u 23 (74%) i 300 mg/4 tyg. u 8 (26%). Mediana czasu ekspozycji na mepolizumab wyniosła 10,2 mies. (IQR: 6,1-25,2). Pierwotne lub wtórne niepowodzenie mepolizumabu wystąpiło odpowiednio u 16 pacjentów (52%) i 15 pacjentów (48%). U pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem na początku leczenia benralizumabem stwierdzono niższą liczbę eozynofili we krwi i zazwyczaj dłuższy przebieg choroby, częstsze występowanie przeciwciał ANCA, niższy wynik BVAS i rzadsze zajęcie serca.

Benralizumab rozpoczęto u 54 (81%) chorych z niekontrolowaną astmą, u 27 (40%) z utrzymującymi się objawami w uchu, nosie i gardle (ENT) i utrzymującym się stosowaniem glikokortykosteroidów (GC) u 48 (74%) pacjentów.

Przebieg chorych

Do obserwacji włączono 68 pacjentów. W analizie uwzględniono wszystkich 68 pacjentów.

Wyniki

Analiza skuteczności, BEN, N=68, wyniki po medianie 23 (IQR: 9-34) miesięcy leczenia

- Odpowiedź całkowita – 33 (49%), mediana czasu trwania 8 mies. (IQR: 9-34)
 - Odpowiedź częściowa – 24 (36%)
 - Brak odpowiedzi – 10 (15%)
 - Pośród 57 pacjentów, którzy początkowo wykazywali odpowiedź, 10 (18%) w końcu wymagało kolejnych linii leczenia – wtórne niepowodzenie
 - Wcześniejsze stosowanie mepolizumabu było związane z większą częstością pierwotnych niepowodzeń, 26,7% vs 5,4%, $p=0,034$, i mniejszą częstością wycofania glikokortykosteroidów, 14,8% vs 55,9%, $p=0,001$
- Zaostrzenia zapalenia naczyń – 7 pacjentów (11%), były związane z histologicznymi cechami zapalenia naczyń i (lub) dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów w momencie rozpoczęcia leczenia benralizumabem ($p=0,004$)
- Zaostrzenia zapalenia naczyń – 7 pacjentów (11%), o medianie czasu trwania wynoszącej 10 miesięcy (IQR: 7–14), u 4 pacjentów z *mononeuritis multiplex* (mnogie zapalenie pojedynczych nerwów), u 3 z plamicą, u 5 z bólami stawów i mięśni oraz u 1 z ostrą niewydolnością nerek.
 - W analizie jednoczynnikowej zaostrzenia były związane z zapaleniem naczyń potwierdzonym biopsją w wywiadzie w momencie rozpoznania EGPA i/lub dodatnim wynikiem ANCA na początku leczenia benralizumabem (OR=11,94 [95% CI: 1,23; 116,28]) i dzienną dawką prednizonu >10 mg/dobę na początku leczenia benralizumabem (OR=13,00 [95% CI: 1,34; 126,20]). Odstawienie kortykosteroidów nie wiązało się z zaostrzeniem zapalenia naczyń ($p=0,238$). Czas do zaostrzenia zapalenia naczyń był krótszy u pacjentów z zapaleniem naczyń potwierdzonym biopsją w chwili rozpoznania EGPA i/lub dodatnim wynikiem ANCA na początku leczenia benralizumabem, zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej.
- BVAS, mediana (IQR): wart. początkowa 2 (2-4), w 6 mies. 0 (0-2), w 12 i 24 mies. 0 (0-0)
- Dobowa dawka prednizonu, mediana (IQR) [mg/d]: wart. początkowa 10 (7-16), w 6 mies. 6 (5-10), w 12 mies. 5 (0-6), w 24 mies. 0 (0-5)
- U większości pacjentów liczba eozynofili była niewykrywalna podczas obserwacji, a FEV1 pozostawała stabilna

Cottu 2023

- Wycofanie glikokortykosteroidów – 23 (38%)
- W analizie jednoczynnikowej odsetek całkowitej odpowiedzi był mniejszy u pacjentów z potwierdzonym biopsją zapaleniem naczyń (tj. skóry, mięśni, nerwów i/lub płuc) i/lub dodatnim wynikiem ANCA w chwili rozpoznania EGPA i większy u pacjentów z liczbą eozynofili $>300/\text{mm}^3$ na początku leczenia benralizumabem. Częstość przerywania stosowania kortykosteroidów była większa u pacjentów z objawami zależnymi od kortykosteroidów jako wskazaniem do rozpoczęcia leczenia benralizumabem i liczbą eozynofili $>300/\text{mm}^3$ na początku leczenia benralizumabem.
- Wcześniejsze leczenie mepolizumabem wiązało się z większą liczbą niepowodzeń pierwotnych (26,7% vs 5,4%, OR=3,36 [95% CI: 1,23; 32,76]), dłuższym czasem do uzyskania całkowitej odpowiedzi (HR=0,44 [95% CI: 0,21; 0,93]), mniejszą częstością wycofania glikokortykosteroidów (14,8% vs 55,9%, OR=0,14 [95% CI: 0,04; 0,48]) i większą dawkę dobową prednizonu podczas ostatniej wizyty kontrolnej (5 vs 0 mg/d, p=0,011). Czas do odstawienia GKS był również dłuższy u pacjentów, którzy w momencie rozpoczynania leczenia benralizumabem otrzymywali wcześniej mepolizumab lub jednocześnie otrzymywali leki immunosupresyjne. W przypadku pacjentów, u których w okresie obserwacji wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie astmy, znacznie częściej stosowano wcześniejsze leczenie mepolizumabem.

Punkt końcowy	Ogółem, N=68	Podgr. bez wcześniejszego MEP, N=37	Podgr. po MEP, N=31	Wartość p
Odpowiedź na benralizumab				
Całkowita odpowiedź	33 (49,3%)	22 (59,5%)	11 (36,7%)	0,087
Częściowa odpowiedź	24 (35,8%)	13 (35,1%)	11 (36,7%)	1,000
Odpowiedź ogółem	57 (85,0%)	35 (94,6%)	22 (73,3%)	0,034
Zarządzanie leczeniem związanym z benralizumabem				
Wycofanie GKS	23 (37,7%)	19 (55,9%)	4 (14,8%)	0,001
Dawka GKS na końcu FU, mediana (IQR) [mg/d]	2,5 (0-5)	0 (0-4)	5 (0-8,5)	0,011
Odstawienie leku immunosupresyjnego (N=16)	4 (25,0%)	1 (14,3%)	3 (33,3%)	0,585
Niepowodzenie benralizumabu				
Pierwotne niepowodzenie	10 (14,9%)	2 (5,4%)	8 (26,7%)	0,034
Wtórne niepowodzenie	10 (14,9%)	8 (21,6%)	2 (6,7%)	0,166
Zaostrzenie zapalenia naczyń	7 (10,6%)	5 (13,9%)	2 (6,7%)	0,442
Rozpoczęcie innego immunosupresantu	4 (5,9%)	1 (2,7%)	3 (9,7%)	0,324
Wycofanie BEN na końcu FU				
Całkowity FU od momentu diagnozy EGPA, mediana (IQR) [lata]	7 (4-14)	7 (4-14)	8 (4-13)	0,762
Całkowity FU po rozpoczęciu BEN, mediana (IQR) [mies.]	23 (12-36)	29 (16-40)	18 (12-31)	0,119

Analiza bezpieczeństwa, BEN, N=68

- Zakończenie leczenia benralizumabem: 14 z 67 (21%) pacjentów, w tym u 4 z zaostrzeniami zapalenia naczyń, u 9 z niekontrolowaną astmą i u 1 z niekontrolowanymi objawami laryngologicznymi.
- AEs związane ze wstrzyknięciem: 3 (4%) pacjentów, z których wszystkie były przemijającymi bólami głowy.
- Ciężkie (*serious*) zakażenia wymagających specjalnego leczenia i hospitalizacji: 6, 2 poważne zakażenia SARS-CoV-2, 1 bakteryjne zapalenie płuc, 1 róża bakteryjna i 2 inwazyjne aspergilozy (jedna zatoki, jedna płuca). Wśród tych ostatnich pacjentów 4/6 otrzymywało w momencie zakażenia inny lek immunosupresyjny (3 azatioprynę, 1 metotreksat).

Uwagi

Cottu 2023

- **Ograniczenia:** Ze względu na retrospektywny sposób zbierania danych, brakowało niektórych danych, a ocena cech klinicznych i biologicznych nie była systematyczna. Na przykład brak danych dotyczących FEV1 utrudnia jego interpretację. Wynik ACT i wynik testu *Sino-Nasal Outcome Test-22* (SNOT-22) nie były rutynowo oceniane i dlatego nie można ich było analizować, co utrudnia ocenę objawów ze strony układu oddechowego. Nie można również wykluczyć zmienności międzypośrodkowej i międzylekarskiej w ocenie klinicznej, np. zgłaszanie BVAS i zaostrzeń astmy i postępowania klinicznego, takiego jak zmniejszenie dawki prednizonu.
- **Wnioski:** Benralizumab wydaje się być skuteczną metodą leczenia opornej na leczenie astmy lub objawów laryngologicznych w EGPA i umożliwia zmniejszenie zużycia glikokortykosteroidów. Jednak jego skuteczność była mniejsza po wcześniejszym niepowodzeniu mepolizumabu.
- Pacjenci nie byli zaangażowani w projekt badania.
- Badanie było zatwierdzone przez lokalne komisje etyczne (« Comité Local d'éthique pour les publications de l'hôpital Cochin (CLEP) »): nr decyzji: AAA-2022-08061.
- Autorzy złożyli deklarację o potencjalnym konflikcie interesów (finansowanie z firm farmaceutycznych) lub zadeklarowali brak takiego konfliktu.

14.9.4 BITE (Guntur 2021, NCT03010436)

Tabela 109. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania BITE.

BITE (NCT03010436, publikacja Guntur 2021 dane z clinicaltrials.gov)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie pilotażowe, bez grupy kontrolnej, typu pretest/posttest.		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [1. -; 2. +; 3. +; 4. +; 5. +; 6. -; 7. +; 8. -]	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	Astra Zeneca
Okres obserwacji	40 tygodni.		
Cel	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności benralizumabu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie EGPA mierzona za pomocą zmniejszenia zużycia doustnych kortykosteroidów i zmniejszenia częstości zaostrzeń choroby.		
Ocena	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badanie składało się z 4 faz: <ol style="list-style-type: none"> 1. Skryning – 4 tygodnie poprzedzające rozpoczęcie badania do Wizyty 1. Wyrażenie świadomej zgody, wywiad lekarski, badanie przedmiotowe i test ciężowy z moczu. Po potwierdzeniu rozpoznania EGPA i ustaleniu stałej dawki doustnych kortykosteroidów dokonano oceny wyjściowych pomiarów pod kątem spirometrii, astmy i kwestionariuszy objawów EGPA (Juniper ACQ/AQLQ, <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> (BVAS), Wynik aktywności klinicznej EGPA), ocena biomarkerów krwi/surowicy (pełna morfologia krwi [CBC] z rozmazem, szybkość sedymentacji erytrocytów (ESR), białko c-reaktywne (CRP), przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), IgE), analiza moczu i wydychana frakcja tlenu azotu (FeNO). <ul style="list-style-type: none"> ➤ Rozpoczęcie badania – pierwsze podanie benralizumabu podczas Wizyty 0. 2. Faza wstępna (<i>wash-in phase</i>) – pierwsze 4 tygodnie (28 dni) po pierwszym podaniu benralizumabu, w której dawka prednizonu (doustnych GKS) pozostawała stabilna, a badany lek mógł osiągnąć stan stacjonarny. 3. Faza leczenia – obejmowała kolejne 24 tygodnie aż do Wizyty 5, która zakończyła się około 4 tygodnie po ostatnim podaniu leku. 		

BITE (NCT03010436, publikacja *Guntur 2021* dane z *clinicaltrials.gov*)

Pacjenci otrzymali kolejne 2 wstrzyknięcia podskórne 30 mg benralizumabu co miesiąc po około 4 i 8 tygodniach od wizyty 0 (pierwsze wstrzyknięcie benralizumabu), a następnie wstrzyknięcia co 2 miesiące po około 16 i 24 tygodniach od wizyty 0.

Podczas każdej wizyty z podawaniem BEN wykonywano spirometrię, analizowano parametry krwi, zbierano kwestionariusze dotyczące astmy/EGPA, FeNO.

Jeżeli stan kliniczny był stabilny, rozpoczynano zmniejszanie dawki kortykosteroidów w 4. tygodniu i kontynuowano je zgodnie z wcześniej ustalonym harmonogramem zmniejszania dawki.

4. Etap wypłukiwania (*washout*) [4 tyg. po podaniu ostatniej dawki leku] i monitorowania bezpieczeństwa [kolejne 8 tyg.], łącznie 12 tygodni – pacjenci nie otrzymywali benralizumabu.

Zbierano informacje o dawkach doustnych kortykosteroidów, monitorowano pacjentów pod kątem bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych, wykonywano spirometrię, oceniano markery chorobowe we krwi, FeNO i wypełniano kwestionariusze dotyczące astmy/EGPA.

Zmienne o rozkładzie normalnym prezentowano za pomocą średniej arytmetycznej, podczas gdy średnie geometryczne (GM) lub mediany wykorzystano w przypadku zmiennych o rozkładzie skośnym prawostronnym. W przypadku zmiennych skośnych z zerami, średnie geometryczne obliczono, dodając 1 do wszystkich wartości, uśredniając wartości zapisane w logarytmie naturalnym, potęgując, a następnie odejmując 1, w wyniku czego otrzymano średnie geometryczne „skorygowane o 0”. W analizach statystycznych wykorzystano dane ze wszystkich 4 wcześniej zdefiniowanych faz badania (łącznie okresy wymywania i monitorowania bezpieczeństwa).

Roczna częstość zaostrzeń i średnie zużycie kortykosteroidów porównywano testem dla par Wilcoxon Signed-Rank (WSR), test nieparametryczny, mniej wrażliwy na wartości odstające, tak że porównania opierają się bardziej na tendencji centralnej badanych.

Biochemiczne, fizjologiczne i oceniające jakość życia markery choroby (eozynofile, ESR, CRP, IgE, FeNO, FEV1, AQLQ, BVAS i ACQ), a także stosowanie prednizonu analizowano przy użyciu liniowych modeli mieszanych w celu uwzględnienia powtarzanych pomiarów podczas wizyt. Dla pacjentów badanych uwzględniono losowy punkt przecięcia, a przestrzenną strukturę mocy wykorzystano w macierzy kowariancji błędów, aby uwzględnić różne długości czasu między wizytami. Głównym predyktorem w tych modelach była 4-etapowa faza badania, traktowana jako zmienna klasowa. Porównania pomiędzy poszczególnymi parami faz (z wyjątkiem *Wash-in*) przeprowadzono w oparciu o testy t wyprowadzone z tych modeli. Eozynofile, ESR, CRP, IgE FeNO, ACQ i użycie prednizonu przed analizą przekształcono w logarytm naturalny (1 dodano do eozynofilów, ACQ i użycia prednizonu przed rejestracją ze względu na obecność wartości 0). W przypadku stosowania prednizonu odpowiednie były dodatkowe modele podłużnej regresji logistycznej, aby porównać niewielkie użycie lub jego brak z umiarkowanym lub dużym stosowaniem oraz osobno, bardzo duże zużycie (tj. zwiększone zużycie) z umiarkowanym zużyciem lub brakiem zużycia. Osiągnięto to poprzez zastosowanie punktów odcięcia przy 5 i 20 mg w celu stworzenia zmiennych binarnych (≥ 5 mg = „Bardzo duży”, < 5 mg = „Małe”; podobnie dla 20 mg). Aby dopasować te modele, zastosowano metody pseudowiarygodności i te same metody zastosowano do uwzględnienia powtarzanych pomiarów (losowy punkt przecięcia dla podmiotu plus przestrzenna struktura mocy dla wizyt w nierównych odstępach czasu).

Uzyskiwane dane porównywano testami sparowanymi i modelami podłużnymi (*longitudinal models*). Przyjęto dwustronny poziom istotności $p < 0,05$.

Analiza statystyczna

- **Główny punkt końcowy** – ocena i udokumentowanie bezpieczeństwa i skuteczności terapii benralizumabem u osób z EGPA.

Wyniki skuteczności obejmowały ocenę:

Punkty końcowe

- Zmniejszenie zużycia kortykosteroidów
- Częstość zaostrzeń EGPA (tj. jakiegokolwiek pogorszenia objawów EGPA u pacjenta wymagającego zwiększenia dawki kortykosteroidów)
- Oznaki i objawy EGPA
- Objawy fizjologiczne i biomarkery chorobowe we krwi, w tym spirometria, FeNO
- Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), w tym kwestionariusze dotyczące astmy/aktywności EGPA.

Interwencja i komparatory

- **BEN** – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W).

BITE (NCT03010436, publikacja Guntur 2021 dane z clinicaltrials.gov)

- Wszyscy pacjenci przyjmowali stałą dawkę kortykosteroidów od momentu włączenia do badania do rozpoczęcia stosowania leku w badaniu, czyli przez 4 tygodnie. W tym okresie nie było dozwolone zmniejszanie dawki doustnych kortykosteroidów. Do badania dopuszczono pacjentów stosujących inne terapie immunosupresyjne, takie jak metotreksat, azatiopryna lub mykofenolan mofetylu, ale wymagano od nich utrzymywania stałej dawki przez cały czas trwania badania, aby nie zakłócać stosowanego w badaniu leczenia.

	Populacja
Kryteria włączenia (na podstawie publikacji i clinicaltrials.gov)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci byli rekrutowani poprzez skierowanie do praktyki klinicznej badaczy oraz poprzez ogłoszenia o badaniach zatwierdzone przez komisję rewizyjną IRB (<i>Institutional Review Board</i>). ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Diagnoza EGPA od ≥ 6 miesięcy ▪ Astma z eozynofilią $>1,0 \times 10^9/l$ i/lub $>10\%$ leukocytozy ▪ Plus ≥ 2 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – Histopatologiczne dowody eozynofilowego zapalenia naczyń, nacieku okołonaczyniowego lub ziarniniaków eozynofilowych – Neuropatia – Nieutrwalone nacieki płucne – Nieprawidłowości zatokowo-nosowe – Kardiomiopatia – Kłębuszkowe zapalenie nerek – Krwotok pęcherzykowy w wyniku płukania oskrzelowo-pęcherzykowego – Plamica wyczuwalna palpacyjnie – Dodatni wynik ANCA ▪ Dozwolone wcześniejsze stosowanie cyklofosfamidu po 4-tygodniowym okresie wypłukiwania przed Wizytą 0 (przed pierwszą iniekcją benralizumabu) ▪ Dozwolone wcześniejsze stosowanie innych terapii immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, azatiopryna lub mykofenolan mofetylu, pod warunkiem stosowania stabilnej dawki ≥ 4 tygodnie przed Wizytą 0 ▪ Wymagana stabilna dawka doustnego prednizolonu lub prednizonu ≥ 5 mg/d przez ≥ 4 tygodnie przed Wizytą 0 ▪ W przypadku stosowania terapii immunosupresyjnej (w tym MTX, AZA, MMF, ale z wyłączeniem leków zabronionych) dawka musi być stabilna 4 tygodnie przed Wizytą 0 i trakcie całego badania (dozwolone redukcje dawki ze względów bezpieczeństwa) ▪ Kobiety o potencjale reprodukcyjnym – ujemny wynik testu ciąży w dniu Wizyty 0 oraz stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji (potwierdzona przez badacza), od momentu włączenia, przez cały okres badania i w ciągu 16 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku <ul style="list-style-type: none"> – Kobiety niezdolne do zajścia w ciążę definiuje się jako kobiety, które zostały poddane trwałej sterylizacji (histerektomia, obustronne wycięcie jajników lub obustronna salpingektomia) lub są w wieku pomenopauzalnym. – Kobiety będą uważane za kobiety po menopauzie, jeśli nie miesiączkowały przez 12 miesięcy przed planowaną datą wizyty-1 bez alternatywnej przyczyny medycznej. Obowiązują następujące wymagania zależne od wieku: <ul style="list-style-type: none"> – Kobiety w wieku <50 lat uznaje się za kobiety po menopauzie, jeśli nie miesiączkują przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu leczenia egzogennymi hormonami i osiągnięciu poziomu hormonu folikulotropowego (FSH) w zakresie pomenopauzalnym. – Kobiety w wieku ≥ 50 lat uznaje się za kobiety w wieku pomenopauzalnym, jeśli po zaprzestaniu stosowania wszelkich egzogennych hormonów nie miesiączkują przez co najmniej 12 miesięcy. ▪ Mężczyźni aktywni seksualnie muszą wyrazić zgodę na stosowanie powszechnie uznanej metody antykoncepcji
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne zespoły hipereozynofilowe, inne zapalenia naczyń (np. ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń) – zespół hipereozynofilowy, ziarniniakowatość Wegenera. ▪ Nowotwór złośliwy w wywiadzie: do badania kwalifikują się pacjenci ze stwierdzonym rakiem podstawokomórkowym, zlokalizowanym rakiem płaskonabłonkowym skóry lub rakiem in situ szyjki macicy, pod warunkiem, że choroba jest w remisji, a leczenie zostało zakończone ≥ 12 miesięcy przed datą podpisania zgody.

BITE (NCT03010436, publikacja *Guntur 2021* dane z clinicaltrials.gov)

- Do badania kwalifikują się pacjenci, u których występowały inne nowotwory złośliwe, pod warunkiem, że pacjent znajduje się w remisji, a terapia została zakończona ≥ 5 lat przed datą uzyskania świadomej zgody.
- Zakażenia pasożytnicze zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed podpisaniem zgody, które nie było leczone lub nie reagowało na standardowe leczenie.
- Stosowanie innych przeciwciał monoklonalnych w ciągu poprzednich 3 miesięcy.
- Stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) $\geq 2,5$ -krotności górnej granicy normy (GGN) potwierdzone w okresie skryningowym.
- Kobiety w wieku rozrodczym, wymagany ujemny wynik testu ciążowego oraz stosowanie akceptowalnej metody antykoncepcji (ze wskaźnikiem niepowodzenia $<1\%$) podczas badania i przez 4 miesiące po badaniu.
- Otrzymanie dowolnego badanego leku niebiologicznego w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed Wizytą 0, w zależności od tego, który okres jest dłuższy.
- Znane niedobory odporności w wywiadzie, w tym dodatni wynik testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV).
- Jakakolwiek inna choroba uniemożliwiająca udział w badaniu.
- Dodatni antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B lub wynik badania serologicznego przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C, lub pozytywny wywiad w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C. Do badania mogą zostać włączone osoby, które w przeszłości były szczepione przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, ale nie przebyły wcześniej tej choroby.
- Pacjenci, którzy obecnie otrzymują lub otrzymywali w przeszłości benralizumab lub jakikolwiek inny rodzaj terapii przeciwinterleukinowej (tj. mepolizumab, reslizumab, lebrikizumab itp.) w ciągu ostatnich 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.
- Historia anafilaksji po jakiegokolwiek terapii biologicznej lub szczepionce.
- Otrzymanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 30 dni przed datą uzyskania świadomej zgody.
- Stosowanie cyklofosfamidu
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią (wykluczone ze względu na nieznaną profil bezpieczeństwa badanego leku)

N=10

Charakterystyka populacji

Średni wiek badanych wynosił 47 lat, przy równym rozkładzie płci. U wszystkich zdiagnozowano astmę i spełniono kryteria astmy eozynofilowej typu 2. U 6/10 pacjentów objawy histopatologiczne wskazywały na eozynofilowe zapalenie naczyń, okołonaczyniowy naciek eozynofilowy lub ziarniniakowe zapalenie bogate w eozynofile. 4 pacjentów, u których nie wykonano badania histopatologicznego (pacjenci B, D, E, F) spełniało kryteria EGPA, wykazując w wywiadzie astmę, eozynofilię, neuropatię, nacieki w płucach i nieprawidłowości w obrębie zatok i nosa. Na początku badania 3 pacjentów miało wynik dodatni na ANCA (pacjent A: dodatni na cANCA; pacjenci D i E: dodatni na pANCA); 1 (pacjent A) pozostał dodatni na koniec badania. Na początku badania średnia bezwzględna liczba eozynofili we krwi wynosiła 350 komórek/ μl (mediana = 250 komórek/ μl), a u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem jednego, bezwzględna liczba eozynofili we krwi wynosiła >150 komórek/ μl . U wszystkich 10 pacjentów BVAS > 0 , co wskazuje na aktywną chorobę, ze średnim wynikiem 10. Średni czas od rozpoznania EGPA przed włączeniem do badania wyniósł 3,05 roku (SD: 4,11, zakres: 0,44-14,1). 4/10 pacjentów przed rozpoczęciem badania leczono także innym lekiem immunosupresyjnym.

Przebieg chorych Do obserwacji włączono 10 pacjentów. W analizie uwzględniono wszystkich 10 pacjentów.

Wyniki**Analiza skuteczności, BEN, N=10**, wyniki po 40 tygodniach leczenia

- Zużycie prednizonu, mediana (IQR) dawki prednizonu – wart. w momencie rozpoczęcia leczenia 15 mg (10-15), wart. w momencie EOT 2 mg (0-13); średnia geometryczna przed leczeniem 11,6 vs w trakcie leczenia 6,3, $p=0,02$ (model liniowy), vs po leczeniu 5,3, $p=0,01$
 - Stosowanie ≥ 5 mg prednizonu wyższe przed leczeniem vs w trakcie leczenia, OR=4,2 (SE: 0,81), $p=0,08$ (model regresji liniowej), vs po leczeniu, OR=5,9 (SE: 0,93), $p=0,06$

BITE (NCT03010436, publikacja Guntur 2021 dane z clinicaltrials.gov)

- Stosowanie ≥ 20 mg prednizonu wyższe po leczeniu vs w przed leczeniem, OR=4,6 (SE: 0,79), p=0,06 (model regresji liniowej), vs w trakcie leczenia, OR=3,6 (SE: 0,64), p=0,05
- Wyniki pokazują, że minimalne zużycie zostało zmniejszone w fazie leczenia i po leczeniu w porównaniu z fazą przed, ale wyższe zużycie prednizonu w rzeczywistości wzrosło po zakończeniu fazy leczenia, gdy pacjenci zaprzestali leczenia benralizumabem.
- 8/10 pacjentów uzyskało minimalną dawkę doustnych steroidów wynoszącą < 5 mg na dobę
- 5/10 osiągnęło dawkę 0 mg
- 3/10 pacjentom nie udało się uzyskać zmniejszonej dawki kortykosteroidów na końcu leczenia w porównaniu z wartością wyjściową
- Zaostrzenia EGPA – u wszystkich 10 pacjentów raportowano zaostrzenie choroby w różnych momentach badania
 - Średnia roczna częstość zaostrzeń była niższa w trakcie leczenia (1,5) vs skryning i po leczeniu (4,6; p=0,008)
- Biomarkery stanu zapalnego i aktywności choroby
 - Liczba eozynofili zmniejszyła się pomiędzy etapem przed leczeniem BEN vs w trakcie leczenia, średnia geometryczna 265 vs 1,1 komórek/ μ l, p<0,0001
 - FeNO – brak istotnych zmian od rozpoczęcia leczenia do jego zakończenia, 51,9 vs 47,3 ppb, p=0,47, ale wystąpiła istotna redukcja od leczenia do etapu po zakończeniu leczenia, 47,3 vs 35,5 ppb, p=0,02, kilku pacjentów otrzymywało zwiększoną dawkę kortykosteroidów
 - Pozostałe punkty końcowe (ESR, CRP, IgE) – brak istotnych statystycznie zmian, p>0,1
- Czynność płuc – średnia pre-BD FEV1 była wyższa w trakcie fazy leczenia, 75,5% wartości należącej FEV1, w porównaniu z okresem przed, wstępnym i po leczeniu, odpowiednio 74,5%, 72,8% i 70,9%, ale wartości nie różniły się istotnie statystycznie, p=0,25
- Jakość życia, kontrola choroby, wynik aktywności choroby
 - Wyniki AQLQ i BVAS nie wykazały istotnych statystycznie zmian od rozpoczęcia badania do jego zakończenia
 - Średni wynik ACQ był wyższy po zakończeniu leczenia niż w trakcie leczenia, p=0,01

Punkty końcowe	Skryning (<i>pre</i>)	Faza wstępna (<i>wash-in</i>)	Faza leczenia (<i>treatment</i>)	Faza wyplukiwania (<i>post</i>)
Dawka prednizonu, średnia geometryczna (95% CI) [mg]	11,6 (6,4; 20,5)	13,4 (3,9; 40,8)	6,3 (3,6; 10,6)	5,3 (2,6; 9,85)
Całkowita liczba eozynofiliów, średnia geometryczna (95% CI)	265 (81; 863)	0,04 (-0,8; 4,8)	1,1 (-0,2; 4,7)	7,0 (1,5; 24,2)
FEV1, średnia (95% CI) [% należącej]	74,5 (61,6; 87,4)	72,8 (56,8; 88,7)	75,5 (62,9; 88,1)	70,9 (57,9; 83,9)
FeNO, średnia geometryczna (95% CI) [ppb]	51,9 (33,8; 79,8)	57,8 (31,6; 105,6)	47,3 (31,8; 70,4)	35,5 (23,1; 54,4)
Wynik AQLQ, średnia (95% CI) [pkt]	4,9 (3,8; 5,9)	5,1 (4,0; 6,3)	5,1 (4,1; 6,2)	5,0 (3,9; 6,1)
ESR, średnia geometryczna (95% CI) [mm/h]	7,2 (3,8; 13,7)	5,4 (2,4; 12,3)	5,7 (3,2; 10,5)	5,5 (2,9; 10,3)
CRP, średnia geometryczna (95% CI) [mg/l]	1,7 (0,8; 3,4)	0,9 (0,3; 3,0)	1,6 (0,8; 2,9)	2,1 (1,0; 4,3)
IgE, średnia geometryczna (95% CI) [1000 U/l]	126 (69; 231)	116 (61; 223)	127 (70; 229)	127 (70; 232)
Wynik ACQ, średnia geometryczna (95% CI) [pkt]	2,5 (1,7; 3,5)	2,7 (1,8; 4,1)	2,3 (1,6; 3,3)	2,7 (1,9; 3,8)
Zaostrzenia	Skryning (Wizyty-4 do 0)	Faza wstępna (+4 tyg. po Wizycie 0)	Faza leczenia (EOW 4 – 4 tyg. po 5. iniekcji BEN, ok. 24 tyg.)	Faza wyplukiwania (+4 tyg. po 5. iniekcji BEN)

BITE (NCT03010436, publikacja Guntur 2021 dane z clinicaltrials.gov)

Całkowita liczba zaostrzeń	3	1	8	9
– Klatka piersiowa	3	1	8	5
– Zatoki	1		1	2
– Skóra			2	0
– Neuropatia	1		1	1
– Brzuch			1	1
– Słuch (szumy uszne)			0	1
– Ogólnoustrojowe (zmęczenie)	2		0	2
Roczna częstość zaostrzeń, średnia	5,2, p=0,19	1,3	1,5	4,3, p=0,03

Analiza bezpieczeństwa, BEN, N=10

- Benralizumab był dobrze tolerowany przez całe badanie. Większość AEs miała charakter łagodny lub umiarkowany i nie uznano ich za związane z badanym lekiem. Najczęściej występującym AE było URI (zakażenie dróg moczowych) niewymagające zwiększenia dawki steroidów. Tylko 1/23 zdarzeń, czyli złamanie kości kręgowej, zostało sklasyfikowane jako ciężkie, ale nie wymagało wycofania z badania. U 1 pacjenta wystąpiły objawy ze strony jamy brzusznej i przewodu pokarmowego w związku ze słabo kontrolowanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, z powodu którego przyjmował prednizon w fazie leczenia; dane tego pacjenta po 16. tygodniu wyłączono z analiz.

AEs łagodne (liczba zdarzeń)	AEs umiarkowane (liczba zdarzeń)	AEs poważne (liczba zdarzeń)
ból barku (1)	URI (3)	złamanie kości kręgowej (1)
krwawienie z pochwy (1)	zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (3)	
plwocina zabarwiona krwią (1)	infekcja zatok (3)	
URI (1)	zapalenie płuc (1)	
	zdarzenie synkopalne (omdlenie) (2)	
	ból brzucha (2)	
	złamanie kości (palca) (1)	
	zakażenie <i>Candida</i> pochwy (1)	
	podwyższone stężenie trójglicerydów (1)	
	ból w klatce piersiowej (1)	

Uwagi

- **Ograniczenia:** Ograniczenia tego badania pilotażowego wynikały z małej wielkości próby, stosunkowo krótkiego czasu trwania i braku podwójnie ślepej kontroli placebo lub innego komparatora. Nie było również możliwości odpowiednio rozróżnić pacjentów z EGPA z wynikiem ANCA-dodatnim od pacjentów z EGPA z ANCA-ujemnym oraz ich zmiennej reakcji na badany lek. Chociaż te ograniczenia i brak zaślepienia liczby eozynofiliów z pewnością mogą skutkować pewnymi ograniczeniami i zwiększonym ryzykiem błędu (*bias*), względna poprawa stanu większości pacjentów w trakcie leczenia i szybkie pogorszenie w fazie po zakończeniu leczenia (w kontekście odstawienia leku) utwierdzają w przekonaniu, że lek może być skuteczny u wielu pacjentów z EGPA.
- **Wnioski:** Badanie pilotażowe sugeruje, że benralizumab, anty-IL-5R α , bezpiecznie zmniejsza ogólnoustrojową dawkę kortykosteroidów i częstość zaostrzeń EGPA u pacjentów z opornym na leczenie EGPA zależnym od kortykosteroidów. Korzyści

BITE (NCT03010436, publikacja *Guntur 2021* dane z clinicaltrials.gov)

te i ich mechanizmy należy ocenić w większym, randomizowanym, prospektywnym badaniu klinicznym z podwójnie ślepią próbą.

- Badanie zatwierdzone przez Krajową Komisję Rewizyjną Instytucji Zdrowia Żydów (*National Jewish Health Institutional Review Board*).
- Autorzy złożyli deklarację o potencjalnym konflikcie interesów (finansowanie z firm farmaceutycznych) lub zadeklarowali brak takiego konfliktu.

14.9.5 Mümmler 2024

Tabela 110. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Mümmler 2024*.

Mümmler 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej, na podstawie danych z rejestru.		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [1. –; 2. +; 3. +; 4. +; 5. –; 6. –; 7. +; 8. +]	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Niemcy)	Sponsor	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych
Okres obserwacji	12 miesięcy. Mediana okresu obserwacji 51 miesięcy.		
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa benralizumabu w ramach terapii podtrzymującej u pacjentów z ciężką astmą i EGPA.		
Ocena	Dane zbierano z rejestru ciężkiej astmy, z momentu rozpoczęcia benralizumabu i po 12 miesiącach po jego rozpoczęciu. zbierano wyniki badań laboratoryjnych, dane dotyczące zaostrzeń, wyniki ACT, aktualnie stosowanej terapii.		
Analiza statystyczna	Dane prezentowano w postaci liczb i wartości procentowych. W przypadku rozkładu normalnego prezentowano wartości średnie i SD, w przeciwnym razie dane prezentowano w postaci median i IQR. W analizach wykorzystywano odpowiednio test t dla par lub test rang Wilcozona. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. W analizie uwzględniono tylko pacjentów, którzy byli leczeni benralizumabem przez 12 miesięcy i mieli dostępne wyniki dla obu punktów czasowych (początek leczenia i po 12 mies.).		
Punkty końcowe	<p>Główny punkt końcowy – remisja kliniczna – def. brak objawów aktywnej choroby EGPA ze stabilną dawką OCS i dawką prednizolonu lub ekwiwalentu $\leq 7,5$ mg/d</p> <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź częściowa zdef. jako brak aktywności choroby i dawka prednizonu ≥ 4 mg/d • Ocena aktywności choroby • Ocena czynności płuc • Zaostrzenia – def. Jako pogorszenie objawów oddechowych wymagające pulsów OCS przez ≥ 3 kolejne dni w dawce 20 mg/d prednizolonu lub ekwiwalentu • Ocena zmiany dawkowania GKS • Bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> • BEN – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W). 			

Mümmeler 2024

- Benralizumab z dawkowaniu zalecanym dla astmy eozynofilowej.

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Pacjenci ośrodka leczenia ciężkiej astmy w Monachium z diagnozą ciężkiej astmy i EGPA, leczeni benralizumabem: <ul style="list-style-type: none"> – Grupa A <i>“maintenance therapy phase”</i>: pacjenci ze stałą dzienną dawką OCS i rozpoznaniem EGPA >6 miesięcy temu przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego benralizumabem, – Grupa B <i>“induction therapy phase”</i>: rozpoznanie EGPA w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia stosowania benralizumabu i stosowania OCS w dużych dawkach dobowych z powodu ostrych i/lub zagrażających życiu objawów narządowych – grupa niezgodna z PPL, więc nie została uwzględniona i opisana w niniejszym raporcie [populacja wykluczana z programu] ▪ Rutynowe leczenie benralizumabem z powodu ciężkiej astmy eozynofilowej, część pacjentów miało wcześniej przepisany mepolizumab 100 mg SC Q4W z powodu astmy ▪ Pisemna zgoda na włączenie do rejestru ciężkiej astmy ▪ Przyczyny rozpoczęcia terapii benralizumabem (możliwa więcej niż jedna przyczyna u pacjenta): <ul style="list-style-type: none"> – zdarzenia niepożądane związane z OCS, bez względu na dawkę (11, 65%), – utrzymujące się objawy astmy (9, 53%), – utrzymująca się eozynofilia (9, 53%), – nawracające zaostrzenia (6, 35%), – niepowodzenie zmniejszenia dawki OCS poniżej 7,5 mg/d (6, 35%), – utrzymujące się objawy zapalenia zatok przynosowych (5, 29%), – zdarzenia niepożądane/nietolerancja immunosupresji mającej na celu zmniejszenie zużycia OCS (4, 24%). – Wymienione przyczyny wskazują na fakt, że chorzy mieli postać nawrotową lub oporną EGPA.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie sprecyzowano.
Charakterystyka populacji	<p>N=17 [grupa A]</p> <p>Wszyscy chorzy przyjmowali dodatkową terapię immunosupresantami.</p> <p>Zidentyfikowano 17 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie benralizumabem w fazie leczenia podtrzymującego. Przyczyny rozpoczęcia benralizumabu: AEs związane z ciągłą terapią OCS (65%), utrzymujące się objawy ze strony układu oddechowego (53%), utrzymująca się eozynofilia (53%), nawracające zaostrzenia (35%) oraz brak możliwości zmniejszenia dawki OCS poniżej 7,5 mg/dzień (35%). W tej grupie 12 pacjentów stanowiły kobiety, 5 mężczyzn, a średni wiek wynosił 58 lat. Rozpoznanie astmy wyprzedziło rozpoznanie EGPA o około 20 lat. Mediana wieku w chwili rozpoznania EGPA wynosiła 49 lat. Dziewięciu pacjentów (53%) miało w wywiadzie alergię na alergen w ziewne, a 3 pacjentów (18%) było uczulone wielostronnie (≥ 3 różne alergeny). Najczęstszymi objawami klinicznymi były astma (17/17, 100%), przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (16/17, 94%) i nacieki w płucach (14/17, 82%); rzadszymi objawami narządowymi były neuropatia (6/17, 35%), zapalenie mięśnia sercowego (6/17, 35%) i zajęcie skóry (3/17, 18%).</p> <p>Średnia liczba eozynofili we krwi w chwili rozpoznania wynosiła 3,2 g/l, a liczba leukocytów we krwi obwodowej wynosiła 29%. Przeciwciała pANCA i MPO były widoczne u 2 pacjentów (12%), a atypowe ANCA bez swoistości wobec MPO u 2 pacjentów (12%), podczas gdy u 13 (76%) nie wykryto ANCA. Historyczne dane histologiczne były dostępne u 11/17 pacjentów i wykazały eozynofilowe zapalenie i nacieki u wszystkich (11/11, 100%), z ostatecznym dowodem zapalenia naczyń w 2 biopsjach (2/11, 20%).</p> <p>Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne obejmowało cyklofosfamid (4/17, 24%), rytuksymab (2/17, 12%), azatioprynę (6/17, 35%) i MTX (2/17, 12%). Ośmiu pacjentów (47%) było w przeszłości leczonych mepolizumabem (przed zatwierdzeniem przez EMA mepolizumabu we wskazaniu EGPA, mepolizumab był również stosowany w dawkowaniu i wskazaniu ciężkiej astmy eozynofilowej w dawce 100 mg podskórnie co 4 tygodnie). Średni czas od pierwszego rozpoznania EGPA do rozpoczęcia leczenia benralizumabem wynosił 6 lat. Dodatkowe leczenie na początku stosowania benralizumabu</p>

Mümmeler 2024

obejmowało średnie lub duże dawki ICS/LABA i ciągłą terapię OCS u wszystkich pacjentów, a średnia dawka prednizolonu wynosiła 8 mg/dobę.

Przebieg chorych

403 dorosłych pacjentów z rejestru ciężkiej astmy, z ośrodka LMU [wykluczono n=357 chorych bez diagnozy EGPA], w tym n=46 z diagnozą EGPA [wykluczono n=11 nie leczonych benralizumabem], w tym n=35 otrzymujących benralizumab w jakimkolwiek punkcie czasowych [wykluczono n=7 pacjentów bez towarzyszącej terapii OCS w momencie rozpoczęcia benralizumabu lub brakujących danych wyjściowych; i n=2 pacjentów nie uzyskujących 12 miesięcy obserwacji po rozpoczęciu leczenia benralizumabem]; N=26 pacjentów rozpoczęło leczenie benralizumabem ≥ 12 miesięcy przed analizą.

Do obserwacji włączono pacjentów z grupy: N=17; 15 (88%) pacjentów kontynuowało leczenie benralizumabem >12 miesięcy; 1 pacjent leczony mepolizumabem w wywiadzie przeszedł na dupilumab po 11 miesiącach leczenia benralizumabem z powodu niekontrolowanego CRSwNP (przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa), ale doprowadziło to do ciężkiej hipereozynofilii, w związku z czym od tego czasu z powodzeniem stosuje się leczenie podwójne dupilumabem i benralizumabem.

W analizie uwzględniono tylko pacjentów, którzy byli leczeni benralizumabem przez 12 miesięcy i mieli dostępne wyniki dla obu punktów czasowych (początek leczenia i po 12 mies.).

W momencie przygotowywania manuskryptu większość pacjentów leczonych benralizumabem w okresie 12 miesięcy, kontynuowała stosowanie tego leku (14/15) – mediana okresu obserwacji wyniosła 51 miesięcy.

Wyniki

Analiza skuteczności, BEN, N=15 chorych leczonych ≥ 12 mies., wyniki po 12 miesiącach

- Zaostrzenia ze strony ukł. oddechowego, u n=15 chorych leczonych ≥ 12 mies., wart. początkowa vs 12 mies.: 1 vs 0, **p<0,01**
- ACT, wyniki dostępne u 8/15 chorych, wart. początkowa vs 12 mies.: 18 vs 23, p=0,13
- Dobrze kontrolowana astma (na podst wyniku ACT), wart. początkowa vs 12 mies.: 2/8 (25%) vs 7/8 (88%)
- Dobowa dawka OCS, wart. początkowa vs 12 mies.: 8 vs 2 mg/d, **p<0,01**
- Całkowite zakończenie OCS, w 12 mies.: 7/15 (46%)

Czynność płuc

- Wartość należnej FEV1, wart. początkowa vs 12 mies.: 75% vs 82%, **p=0,04**
- Wartość należnej MEF25-75, wart. początkowa vs 12 mies.: 44% vs 58%, **p<0,01**
- Wartość należnej FVC, wart. początkowa vs 12 mies.: 90% vs 94%, p=0,07
- Wartość należnej RV, wart. początkowa vs 12 mies.: 141% vs 131%, p=0,07
- Liczba eozynofilii we krwi, wart. początkowa vs 12 mies.: 0,12 vs 0,0 g/l, **p<0,001**
- FeNO, wart. początkowa vs 12 mies.: 57 vs 41 ppb, p=0,31

Punkt końcowy, n=15	Wart. początkowa	12 mies.	Wartość p
Parametry kliniczne, mediana (IQR)			
Dawka OCS (ekwiwalent prednizonu) [mg/d]	8 (4/15)	2 (0-5)	0,003*
Zaostrzenia w ciągu poprzednich 12 mies.	1 (0-2)	0 (0-0)	0,007*
ACT, N=8	18 (14-22)	23 (21-25)	0,125*
Status kontroli astmy			0,029#
– Dobrze kontrolowana (ACT ≥ 20)	2	7	
– Częściowo kontrolowana (ACT 16-19)	4	0	
– Niekontrolowana (ACT <16)	2	1	
Ocena czynności płuc, średnia (SD)			
FEV1 [l]	2,33 (0,73)	2,54 (0,84)	0,039*
Wartość należnej FEV1 [%]	75,0% (16,4)	82,0% (19,7)	0,043*

Mümmeler 2024			
FVC [l]	3,40 (0,69)	3,56 (0,80)	0,079 ⁺
Wartość należnej FVC [%]	90,13% (8,67)	94,40% (11,47)	0,069 ⁺
MEF25-75 [l/s]	1,54 (0,93)	1,89 (1,12)	0,013⁺
Wartość należnej MEF25%-75%	44,3% (24,9)	57,7% (29,8)	0,008⁺
RV [l]	2,87 (0,83)	2,69 (0,86)	0,12 ⁺
Wartość należnej RV% [%]	140,9%	130,9% (31,7)	0,07 ⁺
Biomarkery, mediana (IQR)			
Liczba eozynofili we krwi [g/l]	0,12 (0,05-0,34)	0 (0-0)	0,0001[*]
FeNO, N=11 [ppb]	57 (23-150)	41 (20-185)	0,31 [*]
* sparowany test Wilcoxon; + sparowany test t; # test Chi-kwadrat.			
<ul style="list-style-type: none"> W momencie przygotowywania manuskryptu większość pacjentów leczonych benralizumabem w okresie 12 miesięcy, kontynuowała stosowanie tego leku (14/15) – mediana okresu obserwacji wyniosła 51 miesięcy. 			
Wyniki długoterminowe >12 mies.		Terapia podtrzymująca BEN, N=15	
Kontynuacja benralizumabu [01.10.2023]		14 (93%)	
Czas leczenia benralizumabem [01.10.2023], mediana [miesiące]		51	
Całkowity czas leczenia benralizumabem [pacjento-lata]		57	
Przyczyny zakończenia benralizumabu			
– Zgon w powodu przerzutowego raka piersi			1
– Wzrost liczby eozynofili we krwi na końcu okresu leczenia benralizumabem			0
Jakiegokolwiek zwiększenie OCS w trakcie obserwacji od punktu 12 mies. do 01.10.2023, liczba zdarzeń		5	
Zmiana/dodanie leczenia systemowego z powodu EGPA, astmy, CRSwNP		1	
– Dodanie DUP do BEN z powodu niekontrolowanego CRSwNP			1
– Dodanie RTX do BEN z powodu zmian siatkowo-guzkowych w płucach widocznych w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, ang. <i>High-Resolution Computed Tomography</i>)			1
Zakażenia wymagające hospitalizacji			
– Bakteryjne zakażenie dróg oddechowych (<i>Pseudomonas aer.</i>)			2
– Wirusowe zakażenie dróg oddechowych (grypa typu A)			1
– Infekcja pasożytnicza (<i>Echinococcus</i>)			1
Analiza bezpieczeństwa, BEN, N=17			
<ul style="list-style-type: none"> Benralizumab był dobrze tolerowany, autorzy podali informację, że zdarzenia niepożądane są minimalne w porównaniu z GKS lub klasycznymi lekami immunosupresyjnymi i taka terapia może potencjalnie zmniejszyć zużycie niektórych z tych terapii 			
Uwagi			
<ul style="list-style-type: none"> Ograniczenia: Ograniczenia badania wynikają głównie z retrospektywnego charakteru badania, projektu badania w ramach 1 ośrodka, braku grupy kontrolnej i małej liczebności próby. Ponadto, mimo iż pacjenci byli leczeni przez interdyscyplinarny zespół, zostali zidentyfikowani w ośrodku zajmującym się ciężką astmą, co potencjalnie miało wpływ na 			

Mümmeler 2024

charakterystykę wyjściową, w tym małą liczbę pacjentów z ANCA-dodatnim wynikiem, a także na rodzaj wcześniejszego leczenia. Autorzy podkreślili, że badanie to ma służyć klinicytom jako doświadczenie, potwierdzając wcześniejsze wyniki badań obserwacyjnych, a także generując hipotezy dla przyszłych badań kontrolowanych.

- Ogółem do badania włączono 26 pacjentów rozpoczynających leczenie benralizumabem ≥ 12 miesięcy przed analizą, spośród których 17 rozpoczynało benralizumab jako terapię podtrzymującą (*maintenance*), a 9 jako leczenie indukcyjne (*induction*) – podgrupa nieuwzględniona w raporcie (nieodpowiednia populacja – chorzy z diagnozą EGPA w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia benralizumabu i kontynuujący wysokie dawki OCS z powodu ostrych i/lub zagrażających życiu manifestacji choroby)
- **Wnioski:** Uzyskane wyniki sugerują, że benralizumab może być skutecznym sposobem leczenia EGPA w rzeczywistej praktyce klinicznej, umożliwiając istotną redukcję dziennej dawki OCS i częstości zaostrzeń przy jednoczesnym zwiększeniu wartości FEV1.
- Rejestr zatwierdzony przez IRB (LMU Munich, 21–0436). W rejestrze prospektywnie zbierano rutynowe parametry kliniczne pacjentów z ciężką astmą od momentu włączenia i w corocznych obserwacjach
- Autorzy złożyli deklarację o potencjalnym konflikcie interesów (finansowanie z firm farmaceutycznych) lub zadeklarowali brak takiego konfliktu.

14.9.6 Nanzer 2020

Tabela 111. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Nanzer 2020.

Nanzer 2020			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu pretest/posttest		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 [1. –; 2. +; 3. +; 4. +; 5. +; 6. –; 7. +; 8. –]	Klasyfikacja AOTMIT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Wielka Brytania)	Sponsor	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
Okres obserwacji	48 tygodni.		
Cel	Ocena wpływu benralizumabu na redukcję dawki stosowanych sterydów u pacjentów z EGPA.		
Ocena	Dane kliniczne rejestrowano na początku leczenia i po 24 i 48 tygodniach leczenia. Zmiany w wynikach zgłaszanych przez pacjentów w porównaniu z wartością wyjściową oceniano za pomocą kwestionariusza <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> (BVAS), Kwestionariusza Kontroli Astmy (ACQ), Kwestionariusza Jakości Życia Astmy (AQLQ) i testu <i>Sino-Nasal Outcome Test</i> (SNOT-22). Rejestrowano czynność płuc, liczbę eozynofili we krwi, liczbę białych krwinek, białko C-reaktywne (CRP), troponinę T, czynność nerek, wydychaną frakcję tlenu azotu (FeNO), dawkę mOCS (leczenie podtrzymujące doustnymi glikokortykosteroidami) i częstość zaostrzeń. U wszystkich pacjentów potwierdzono przestrzeganie zaleceń dotyczących prednizolonu na podstawie sparowanych poziomów prednizolonu/kortyzolu we krwi.		
Analiza statystyczna	Dane przedstawiono w postaci median i rozstępu międzykwartylowego (IQR) oraz w postaci średnich i odchylenia standardowego (SD). Przyjęto dwustronny poziom istotności $p < 0,05$.		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowana dawka leczenia podtrzymującego doustnych glikokortykosteroidów (mOCS), częstość zaostrzeń, zajęcie narządów, wynik aktywności zapalenia naczyń wg BVAS (<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>), czynność płuc, liczba eozynofili, liczba białych krwinek, wydychana frakcja tlenu azotu (FeNO) 		

Nanzer 2020

- Jakość życia – kwestionariusze Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ, *Asthma Control Questionnaire*), Kwestionariusz Jakości Życia Astmy (AQLQ, *Asthma Quality of Life Questionnaire*) i SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test-22*).

Interwencja i komparatory

- BEN – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W)

Populacja

Kryteria włączenia

- Diagnoza EGPA na podstawie kryteriów ACR z 1990 r. (*Masi 1990*) – do rozpoznania EGPA wg kryteriów ACR z 1990 r. konieczne jest stwierdzenie spełnienia co najmniej 4 z 6 następujących kryteriów: astmy, eozynofilii >10%, neuropatii, nacieków płucnych, nieprawidłowości zatok przynosowych, pozanaczyniowej eozynofilii w biopsji (*Cler 2024*).
- Leczenie mOCS (leczenie podtrzymujące doustnymi glikokortykosteroidami)
- Leczenie w dedykowanej klinice EGPA prowadzonej wspólnie przez lekarzy chorób układu oddechowego i reumatologii
- Pisemna świadoma zgoda.

Charakterystyka populacji

N=11

11 pacjentów (6 kobiet) o średnim wieku 50 (SD: 14) lat. U wszystkich 11 pacjentów występowała ciężka astma eozynofilowa i zajęcie zatok przynosowych. 2 (18%) chorych miało zmiany kardiologiczne, 1 (9%) dermatologiczne i 1 (9%) neurologiczne [zajęcie narządów]. ANCA uzyskały wynik dodatni w 4 przypadkach (36%); u 3 (27%) pacjentów stwierdzono histopatologicznie eozynofilowe zapalenie naczyń.

5 (46%) pacjentów otrzymywało leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi (mykofenolan mofetylu, metotreksat i azatiopryna); u 3 (36%) pacjentów leczenie mepolizumabem zakończyło się wcześniej niepowodzeniem, podczas gdy u 1 pacjenta zarówno mepolizumab, jak i reslizumab zakończyły się niepowodzeniem – ocena na podstawie bieżących wymagań OCS i wysokiej punktacji nasilenia objawów, a także wg oceny wielodyscyplinarnego zespołu rewizyjnego.

Przebieg chorych

Do obserwacji włączono 11 pacjentów. W momencie analizy 11 miało ukończone 24 tygodnie leczenia, a 9 ukończone 48 tygodni leczenia.

Wyniki

Analiza skuteczności, BEN, N=10, wyniki po 24 i 48 tygodniach leczenia

- Redukcja mOCS – wart. początkowa o medianie dobowej dawki 15 mg (IQR: 10-20) do 5 mg (5-10) w 24 tyg., i do 5 mg (1-6,5) w 48 tyg., p=0,0018
 - Po 24 tyg. leczenia mediana redukcji o 50%, a u 8/11 (73%) pacjentów redukcja o $\geq 50\%$.
 - U 9 pacjentów, którzy ukończyli 48 tyg. leczenia mediana redukcji mOCS wyniosła 65%, a 8/9 (89%) miało redukcję o $\geq 50\%$.
- Zmiana punktacji BVAS, średnia (SD): z 7,91 (3,27) na 3,45 (2,52) w 24 tyg., p=0,0001, i 3,44 (2,99) w 48 tyg., p=0,0007
- Liczba krążących eozynofili we krwi, średnia (IQR) [$\times 10^9$ komórek/l]: wart. pocz. 0,2 (0,1-0,7); liczba eozynofili we krwi uległa całkowitemu zmniejszeniu po 24 i 48 tygodniach leczenia.
- Liczba białych krwinek we krwi, średnia (SD) [$\times 10^9$ komórek/l]: wart. pocz. 9,75 (2,39), 7,71 (2,94) w 24 tyg., 7,16 (2,34) w 48 tyg.
- CRP [mg/l]: wart. pocz. mediana 5 (IQR: 1-7), średnia 7,71 (SD: 2,94) w 24 tyg., średnia 7,16 (SD: 2,34) w 48 tyg.
- Troponina T, mediana (IQR) [ng/l]: wart. pocz. 8 (5-11), 7 (5-10) w 24 tyg., 6 (5-7) w 48 tyg.
- Kreatynina, średnia (SD) [$\mu\text{mol/l}$]: wart. pocz. 78,8 (16), 77,9 (18,8) w 24 tyg., 76,6 (19,4) w 48 tyg.
- Ocena czynności płuc – brak istotnych statystycznie zmian
 - FEV1, średnia zmiana (SD) [l/s]: 0,2 (0,3) w 24 tyg., 0,3 (0,4) w 48 tyg.
- Zmiana FeNO [ppb]: mediana wart. pocz. 38 (IQR: 25-77), średnia zmiana 6,5 (48) w 24 tyg., -22 (40) w 48 tyg., bez uzyskania istotności statystycznej.
- PROs – obserwowano lepszą kontrolę choroby
 - Poprawa ACQ, średnia (SD): z 2,13 (0,98) na 1,73 (1,57) w 24 tyg., p=0,47, i 1,03 (0,71) w 48 tyg. p=0,012
 - Poprawa AQLQ, średnia (SD): z 4,15 (1,41) na 4,96 (1,63) w 24 tyg., p=0,13, i 5,5 (1,27) w 48 tyg., p=0,013
 - Poprawa SNOT-22, średnia (SD): z 5,7 (20,8) na 35 (20,7) w 24 tyg., p=0,005, i 20,9 (12,5) w 48 tyg., p=0,004

Nanzer 2020

- Nie zaobserwowano zwiększenia częstości zaostrzeń.

Analiza bezpieczeństwa, BEN, N=11

- Benralizumab był dobrze tolerowany i nie odnotowano żadnych działań niepożądanych ograniczających leczenie.

Uwagi

- **Ograniczenia:** Wg autorów badania do ważnych ograniczeń należy stosunkowo mała kohorta oraz brak ramienia kontrolnego nieodłącznie związanego z jakimkolwiek badaniem obserwacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby.
- **Wnioski:** Pacjenci z EGPA leczeni benralizumabem znacznie zmniejszyli zapotrzebowanie na mOCS i wykazali znaczną poprawę w zakresie wyników PROs już po 24 tygodniach, poprawa utrzymała się do 48 tygodni leczenia. Warto zauważyć, że badana kohorta pacjentów EGPA ma fenotyp astmy z dominującą chorobą dróg oddechowych i zatok nosowych oraz mniejszą częstością występowania przeciwciał ANCA i cech zapalenia naczyń.
- Autorzy badania zaznaczyli, że otrzymane wyniki są zgodne z wynikami innego opublikowanego badania (*Padoan 2020*), a także z wcześniejszymi badaniami dla reslizumabu.
- Badanie uzyskało zgodę etyczną od Komisji ds. Etyki London Bloomsbury Research (915/LO/0886).
- Autorzy złożyli deklarację o potencjalnym konflikcie interesów (finansowanie z firm farmaceutycznych) lub zadeklarowali brak takiego konfliktu.

14.9.7 Nanzer 2024

Tabela 112. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Nanzer 2024.

Nanzer 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne, kohortowe w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej, typu pretest/posttest.		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [1. -; 2. +; 3. +; 4. +; 5. -; 6. +; 7. +; 8. +]	Klasyfikacja AOTMIT	IVA
Liczba ośrodków	1 (UK)	Sponsor	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych
Okres obserwacji	2 lata. Ramy czasowe badania – 05.2018 do 05.2022 [retrospektywnie włączano pacjentów rozpoczynających leczenie w tym okresie benralizumabem].		
Cel	Ocena efektywności benralizumabu i częstości remisji klinicznej u pacjentów z nawrotową lub oporną EGPA, w ramach dużego badania obserwacyjnego RWE.		
Ocena	Dane kliniczne i biologiczne zebrano retrospektywnie na podstawie elektronicznych kart pacjentów. Ocena kliniczna wykonywana podczas każdej wizyty klinicznej (co 3-6 miesięcy w zależności od potrzeb klinicznych), uwzględniająca ocenę BVAS, dawkę podtrzymującą OCS, liczbę nawrotów od poprzedniej wizyty, spirometrię, FeNO, liczbę eozynofili we krwi, wynik ACQ6.		
Analiza statystyczna	Dane prezentowano w postaci średnich i SD dla danych o rozkładzie normalnym lub median i IQR dla danych o rozkładzie nieparametrycznym. Zmienne parametryczne porównywano testem t studenta (dla par i niesparowane), a zmienne nieparametryczne oceniano testem Mann-Whitney'a lub testem Wilcozona. Zmienne katagoryczne analizowano przy użyciu testu Chi kwadrat lub testem dokładnym Fishera. Analiza regresji logistycznej była wykonywana do oceny predyktorów <i>super-responder</i> i remisji.		

Nanzer 2024

Przyjęto dwustronny poziom istotności $p < 0,05$.

Główny punkt końcowy – remisja kliniczna, zdef. jako brak aktywności choroby (wynik BVAS = 0) i zmniejszenie dawki prednizonu do ≤ 4 mg/d [w innych badaniach nazywana odpowiedzią całkowitą]; ocena wykonywana po 1 roku i 2 latach od rozpoczęcia stosowania benralizumabu

Dodatkowe punkty końcowe:

- Najlepsza odpowiedź tzw. „*super-responders*” – pacjenci w remisji i bez jakichkolwiek istotnych nawrotów (astmy lub pozapłucnych) w ciągu poprzednich 12 miesięcy
- Nawrót EGPA – zdef. nawrót objawów klinicznych, które można przypisać aktywnej chorobie, po okresie remisji
Nawrót lub nowy początek choroby innej niż astma, choroby pozapłucnej różnicowano i analizowano oddzielnie od izolowanego zaostrzenia astmy, które zdefiniowano jako nawrót astmy, biorąc pod uwagę dobrze znaną trudność w ustaleniu, czy zaostrzenie astmy u pacjenta z EGPA jest rzeczywiście nawrotem EGPA, czy nie.
- Zmniejszenie zużycia GKS
- Ocena spirometryczna
- Odpowiedź na leczenie
- BVAS
- PROs
- Bezpieczeństwo

Punkty końcowe**Interwencja i komparatory**

- BEN – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W).

Populacja**Kryteria włączenia**

- Kliniczna diagnoza EGPA i ciężkiej astmy eozynofilowej
- Rozpoczęcie leczenia benralizumabem pomiędzy majem 2018 a majem 2022 w trzeciorzędowym ośrodku klinicznym leczenia ciężkiej astmy i eozynofilowych chorób płuc w Londynie
- Diagnoza EGPA zdefiniowana na podstawie obecności w wywiadzie astmy, eozynofilii ($>10\%$ lub >1500 komórek/ μl) i obecności ≥ 2 dodatkowych cech EGPA: eozynofilowe zapalenie naczyń lub eozynofilowe zapalenie ziarniniakowe, zapalenie mononerwowe i/lub neuropatia ruchowa, nacieki w płucach lub krwotok pęcherzykowy, zajęcie zatok i nosa, kardiomiopatia, kłębuszkowe zapalenie nerek, zmiany skórne zgodne z zapaleniem naczyń i dodatni wynik testu ANCA
- Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie
- Spełnienie kryteriów NICE dla ciężkiej astmy eozynofilowej: niekontrolowana ciężka astma eozynofilowa, liczba eozynofili we krwi ≥ 300 komórek/ μl i ≥ 4 zaostrzenia wymagające OCS lub liczba eozynofili we krwi >400 komórek/ μl i >3 zaostrzenia w ciągu poprzednich 12 miesięcy lub ciągłe stosowanie OCS w ramach terapii podtrzymującej
- Ocena kliniczna wykonywana podczas każdej wizyty klinicznej (co 3-6 miesięcy w zależności od potrzeb klinicznych)
- Pisemna zgoda na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia

- Nie sprecyzowano

Charakterystyka populacji

N=70

Mężczyźni stanowili 34 (48%). Średnia wieku 49,4 lat (SD: 14,3) w momencie rozpoczęcia benralizumabu. Wszyscy 70 chorzy mieli towarzyszącą ciężką astmę, spośród których 32 (45,7%) miało w wywiadzie nacieki płucne \pm krwotok płucny, 65 (92,9%) zajęcie zatok, 23 (32,9%) neuropatię i 20 (28,6%) zajęcie serca widoczne w MRI. Spośród wszystkich pacjentów 24 (34%) stosowało wcześniej terapię biologiczną anty-IL-5 (17 mepolizumab, 10 reslizumab) przed zmianą na benralizumab, 56 (80%) przyjmowało prednizon (średnia dawka $13 \pm 10,5$ mg/d) i 22 (31%) stosowało dodatkowe leczenie immunosupresyjne azatiopryną (11 z 22), mykofenolanem mofetylu (6 z 22) lub metotreksatem (5 z 22).

Przebieg chorych

Do obserwacji włączono 70 pacjentów z przynajmniej 1 rokiem leczenia benralizumabem. Spośród nich 53 chorych ukończyło 2 lata leczenia.

Nanzer 2024

Wyniki

Analiza skuteczności, BEN, N=70, wyniki po 1 roku i 2 latach leczenia

- Remisja po 1 roku – 47/70 (67,1%)
- Brak remisji po 1 roku – 23/70 (32,9%)
- Najlepsza odpowiedź (*super-responder*) po 1 roku – 32/70 (45,7%)
- Brak najlepszej odpowiedzi (*non-super-responder*) po 1 roku – 38/70 (54,3%)
- ACQ6 – istotna statystycznie redukcja wyniku po 12 i 24 miesiącach w stos. do wartości początkowej, $p < 0,05$
- Wartość naleźnej FEV1 – istotny statystycznie wzrost wartości po 12 i 24 miesiącach w stos. do wartości początkowej, odpowiednio $p < 0,01$ i $p < 0,05$
- Miano anty-MPO – zmniejszenie miana po 12 i 24 miesiącach, ale zmiany nieistotne statystycznie względem wartości początkowej
- BVAS – wynik uległ istotnej poprawie po 1 roku i 2 latach względem wartości początkowej, $p < 0,0001$ dla obu porównań

Punkt końcowy	Ogółem, N=70	1 rok, N=70	2 lata, N=53
Remisja kliniczna		47/70 (67,1%)	36/53 (67,9%)
– Wolny od nawrotu (<i>relapse free</i>)		47/70 (67,1%)	23/53 (43,3%)
– Wolny od nawrotu astmy (<i>asthma relapse free</i>)		53/70 (75,7%)	30/53 (56,6%)
– Wolny od nawrotu innego niż astmy (<i>non-asthma relapse free</i>)		61/70 (87,1%)	45/53 (84,9%)
Najlepsza odpowiedź (<i>super-responder rate</i>)		32/70 (45,7%)	18/53 (34,0%)
Dawka OCS, średnia (SD)	13,1 (10,5), n=56	2,4 (6,0), $p < 0,001$, n=56	3,6 (6,6), n=41
>50% redukcja dawki OCS vs wart. początkowa		46/56 (82,1%)	32/41 (78,0%)
100% redukcja dawki OCS vs wart. początkowa		38/56 (67,9%)	28/41 (68,3%)
FEV1 [l], średnia (SD)	2,45 (0,95), n=65	2,73 (0,96), n=45	2,78 (1,04), n=23
Wartość naleźnej FEV1 [%], średnia (SD)	73,9 (18,3)	84,7 (21,1)	85,1 (19,7)
BVAS >0	54/70 (77,1%)	9/70 (12,9%), $p < 0,0001$	4 (7,5), $p < 0,0001$
ACQ6, średnia (SD)	1,6 (1,3), n=69	1,1 (1,2), n=51	1,0 (1,1), n=33

Analiza bezpieczeństwa, BEN, N=70

- Benralizumab był dobrze tolerowany. Nie odnotowano żadnych poważnych (*severe*) AEs.

Uwagi

- **Ograniczenia:** Ze względu na retrospektywną, obserwacyjną metodykę badania brak jest ramienia kontrolnego lub placebo. Ze względu na niewielką liczbę chorych ANCA+ (zgodnie z danymi w innych badaniach) badanie nie miało wystarczającą moc (*underpowered*) to wyciągnięcia jakichś specyficznych wniosków na temat skuteczności benralizumabu w tej podgrupie.
- **Wnioski:** Uzyskane wyniki sugerują, że benralizumab może być skutecznym sposobem leczenia EGPA w rzeczywistej praktyce klinicznej. Leczenie benralizumabem było dobrze tolerowane i skutkowało uzyskaniem remisji klinicznej bez stosowania GKS u większości chorych.
- Autorzy złożyli deklarację o potencjalnym konflikcie interesów (finansowanie z firm farmaceutycznych) lub zadeklarowali brak takiego konfliktu.

14.9.8 Nolasco 2023

Tabela 113. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Nolasco 2023*.

<i>Nolasco 2023</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne, obserwacyjne badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), bez grupy kontrolnej, na podstawie danych z rejestru		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [1. +; 2. +; 3. +; 4. +; 5. –; 6. –; 7. +; 8. +]	Klasyfikacja AOTMIT	IVA
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (9 ośrodków we Włoszech)	Sponsor	Nie podano informacji o finansowaniu badania
Okres obserwacji	24 miesiące. Ramy czasowe badania – wrzesień 2017 do czerwiec 2022.		
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu (anty-IL-5) i benralizumabu (anty-IL-5Ra) stosowanych jako leczenie uzupełniające (<i>add-on</i>) u chorych na EGPA w okresie 24 miesięcy.		
Ocena	<p>Ocena aktywności choroby, remisji i częstość zaostrzeń oceniana od 3 do 24 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Wykonywano również ocenę parametrów oddechowych, parametrów hematologicznych, zużycia kortykosteroidów doustnych i leków immunosupresyjnych.</p> <p>W celu gromadzenia danych uzyskano dostęp do wspólnego rejestru danych dla terapii ciężkiej astmy południowych Włoch ("<i>Southern Italy Network on Severe Asthma Therapy</i>"), utworzonego przy współpracy i ostatecznej zgodzie wszystkich uczestniczących ośrodków. Charakterystykę demograficzną i kliniczną zebrano przed rozpoczęciem stosowania leków biologicznych (wartość wyjściowa) oraz po 3, 6, 12 i 24 miesiącach obserwacji.</p> <p>Pacjenci byli oceniani przez wielodyscyplinarne zespoły dedykowane EGPA. Regularnie wykonywano rutynowe badania laboratoryjne, obrazowanie klatki piersiowej, endoskopię nosa, echokardiografię i ultrasonografię jamy brzusznej. W wybranych przypadkach narządowo-specyficznych objawów klinicznych przeprowadzono diagnostykę drugiego stopnia, obejmującą elektromiografię-elektroencefalografię w kierunku neuropatii obwodowej, endoskopię przewodu pokarmowego w kierunku objawów ze strony przewodu pokarmowego oraz MRI serca w celu wykrycia klinicznych lub echokardiograficznych cech kardiomiopatii.</p> <p>Do oceny skuteczności leków biologicznych anty-IL-5/Ra w kontrolowaniu ogólnej aktywności choroby ogólnoustrojowej wykorzystano skalę <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> (BVAS) i zmian w objawach narządowych. Na początku leczenia obliczono wskaźnik uszkodzenia naczyń (VDI), aby ocenić wynikające z tego przewlekłe uszkodzenie wywołane zapaleniem naczyń. Do oceny rokowania w momencie rozpoznania wykorzystano powtórnie sprawdzoną skalę 5-czynnikową <i>Five-Factor Score</i>.</p> <p>Oceniano uzyskanie remisji, ciężkie zaostrzenia astmy, zmianę dawkowania OCS, liczbę eozynofili i bazofili we krwi obwodowej.</p>		
Analiza statystyczna	Dane prezentowano w postaci średniej i odchylenia standardowego (\pm SD) dla zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym oraz jako medianę i rozstęp międzykwartylowy (IQR) dla ciągłych zmiennych nieparametrycznych. Zmienne kategoryczne są wyrażone jako liczby (n) i procenty (%). Normalność rozkładu danych sprawdzono za pomocą testów Andersona-Darlinga i Shapiro-Wilka. Do porównania ciągłych zmiennych parametrycznych i nieparametrycznych na początku badania zastosowano niesparowany test Studenta lub test Manna-Whitneya. Do porównania ciągłych wyników od 3 do 24 miesięcy z czasem 0 (wartość wyjściowa) wykorzystano analizę efektów mieszanych (<i>mixed-effect model analysis</i>), z korektą Geissera-Greenhouse'a i post hoc Dunnetta dla powtarzanych pomiarów. W stosownych przypadkach do porównań zmiennych kategorycznych stosowano testy Fishera dokładnego lub McNemara. Przeprowadzono wielokrotne regresje logistyczne (wybór zmiennych wstecznych) przy użyciu zmiennych wykazujących tendencję w kierunku istotności ($p < 0,2$) w		

Nolasco 2023

analizach jednoczynnikowych, aby określić czynniki niezależnie związane z remisją w 12 i 24 miesiącu w przypadku leków biologicznych anty-IL-5/Ra. Obliczono obszar pod krzywą charakterystyki działania odbiornika (AUC) i iloraz szans (OR) z 95% przedziałami ufności (95% CI).

Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Punkty
końcowe

- **Remisję** oceniano zgodnie z definicją zawartą w:
 - 1) badaniach MIRRA (Wechsler 2017) i MANDARA: brak aktywności choroby (BVAS=0) i dawka prednizolonu lub prednizonu (lub jego odpowiednika) $\leq 4,0$ mg/dzień;
 - 2) EULAR: BVAS=0 i dawka prednizolonu lub prednizonu (lub odpowiednika) $\leq 7,5$ mg/dzień.
 Odsetek pacjentów z remisją według tych kryteriów zbadano także na podstawie dodatniego wyniku na obecność ANCA.
- **Nawroty** oceniano u pacjentów, którzy osiągnęli remisję i definiowano je na podstawie ≥ 1 z następujących kryteriów:
 - 1) aktywne zapalenie naczyń (BVAS >0)
 - 2) zaostrzenie astmy i/lub ucha, nosa, gardła (ENT) objawy prowadzące do zwiększenia dawki prednizolonu lub prednizonu $> 4,0$ mg/dobę i (lub) rozpoczęcia nowego leczenia immunosupresyjnego i (lub) hospitalizacji.
- **Ciężkie zaostrzenia astmy** definiowano jako pogorszenie choroby wymagające ≥ 3 dni leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi (lub podwojenia dawki prednizolonu (lub ekwiwalentu), jeśli pacjent już stosował OCS. Zaostrzenia leczone cyklami kortykosteroidów w odstępie krótszym niż 7 dni uznawano za to samo zaostrzenie.
- Poziom kontroli astmy oceniano za pomocą testu kontroli astmy (ACT).
- Badania czynności płuc wykonano zgodnie z wytycznymi ERS/ATS.
- Mierzono liczbę eozynofili i bazofilów we krwi obwodowej.
- Rejestrowano zmiany dawki OCS (dawka równoważna prednizonu) i odstawienie leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh).
- Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

Chorzy otrzymywali jeden z dwóch leków:

- **BEN** – benralizumab, 30 mg SC; 3 dawki co 4 tygodnie (Q4W), potem co 8 tygodni (Q8W) [zalecany schemat dawkowania].
- **MEP** – mepolizumab, 100 mg co 4 tygodnie (Q4W) lub 300 mg Q4W.
- Leczenie 24 miesiące.

Populacja

Kryteria
włączenia

- Pacjenci dedykowanych ambulatoriów zewnętrznych, będących częścią „Sieci Południowych Włoch na rzecz Terapii Ciężkiej Astmy”
- Pisemna zgoda na udział w badaniu
- Wiek ≥ 18 lat
- Rozpoznanie EGPA wg kryteriów ACR, postać nawrotowo-oporna pomimo terapii podtrzymującej
- Rozpoznanie ciężkiej astmy eozynofilowej wg wytycznych ERS/ATS
- Leczenie benralizumabem lub mepolizumabem przez 24 miesiące w którejkolwiek linii leczenia
- Wskazania do przepisywania leków biologicznych anty-IL-5/Ra były zgodne z włoską polityką kwalifikacyjną:
 - 4) benralizumab wymagał potwierdzenia rozpoznania ciężkiej astmy eozynofilowej z wyjściową liczbą eozynofili we krwi obwodowej ≥ 300 komórek/ml, ≥ 2 zaostrzenia w poprzednim roku pomimo leczenia według GINA stopnia 5 i (lub) leczenia podtrzymującego doustnymi kortykosteroidami (OCS);
 - 5) mepolizumab 100 mg wymagał potwierdzenia rozpoznania ciężkiej astmy eozynofilowej, z wyjściową liczbą eozynofili we krwi ≥ 150 komórek/ml z ≥ 1 wartością ≥ 300 komórek/ml w poprzednim roku, ≥ 2 zaostrzenia w poprzednim roku leczenia według GINA stopnia 5 i/lub leczenia podtrzymującego OCS;
 - 6) mepolizumab w dawce 300 mg został przepisany poza wskazaniami rejestracyjnymi dla EGPA, ponieważ w momencie zbierania danych nie został on jeszcze zatwierdzony we Włoszech.

Nolasco 2023

Charakterystyka populacji	<p>N=49, BEN 30 mg N=26 (53,1%), MEP 100 mg N=20 (40,8%), MEP 300 mg N=3 (6,1%)</p> <p>Większość pacjentów stanowiły kobiety (31/49, 63,3%), średni wiek 50,3 ± 11,5 lat. Średni wiek zachorowania wynosił 37 ± 11,1 lat. U 45/49 (91,8%) choroba była wyjściowo aktywna. Najczęstszymi objawami były zajęcie laryngologiczne (75,5%), płucne (59,2%), obwodowe neurologiczne (26,5%) i ogólnoustrojowe (22,4%). 13/49 (26,6%) miało dodatni wynik na obecność przeciwciał ANCA. Przed rozpoczęciem terapii biologicznych wszyscy pacjenci otrzymywali wziewne kortykosteroidy w dużych dawkach i leki będące długo działającymi beta-agonistami; ponadto 46 (93,9%) przyjmowało OCS, a 17 (34,7%) przyjmowało LMPCh. Jeden pacjent (2%) otrzymał rytuksymab 8 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia benralizumabem.</p> <p>Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna była porównywalna pomiędzy 2 wyróżnionymi podgrupami leczenia, z wyjątkiem wyniku VDI, który był wyższy u pacjentów leczonych benralizumabem [mediana 2 (IQR: 2-4) vs 1 (0-2), p=0,0169] i objawów laryngologicznych, które występowały częściej wśród pacjentów otrzymujących benralizumab [23 (88,5%) vs 14 (60,8%), p=0,0128].</p>
Przebieg chorych	<p>Spośród 664 pacjentów zarejestrowanych w bazie danych, kohorta 49 pacjentów otrzymywała leki biologiczne anty-IL-5/Ra [26 (53,1%) benralizumab 30 mg, 20 (40,8%) mepolizumab 100 mg, 3 (6,1%) mepolizumab 300 mg] w leczeniu EGPA i zostały uwzględnione w analizie.</p>

Wyniki

Analiza skuteczności, BEN i MEP, N=49, wyniki po 24 mies.

- Remisja
 - BEN – 18 (69,2%)
 - MEP – 10 (43,5%)
 - Mniejsze zużycie OCS i większa liczba eozynofili we krwi na początku badania wiązały się z remisją po 24 miesiącach
- Zaostrzenia – brak zaostrzeń
 - BEN – 61,5%
 - MEP – 60,8%
 - Obydwa leki biologiczne wywierały korzystny wpływ na przebieg ciężkiej astmy
- Czynność płuc
- Elementy morfotyczne krwi
 - MEP – istotna redukcja eozynofili we krwi w każdym punkcie czasowym, p<0,0001, redukcja mediany liczby eozynofili [komórek/μl] do 100 (65-117) po 3 mies., 105 (45-125) po 12 mies. i 150 (74-200) po 24 mies.; w trakcie leczenia liczba bazofili pozostawała podobna do wartości początkowej
 - BEN – istotna redukcja eozynofili, mediana 0 komórek/μl (IQR: 0-0), p<0,0001 w każdym punkcie czasowym, i bazofili we krwi po 12 mies., z mediany 70 komórek/μl (IQR: 40,5-92,5) do 0 (0-30), p<0,0001
- Redukcja dawki OCS (doustne kortykosteroidy) o 75%
 - BEN – 76%
 - MEP – 61,9%
- Redukcja wyniku BVAS – istotna redukcja względem wartości początkowej dla BEN i MEP w miesiącach 3, 6, 12, 24

Zmiany w objawach ogólnoustrojowych w czasie obserwacji [ocena za pomocą testu McNemara]

Zajęcie narządów	Wart. pocz.	3 mies.	Wartość p	6 mies.	Wartość p	12 mies.	Wartość p	24 mies.	Wartość p
Ogólnoustrojowe									
BEN (n=26)	5 (19,2%)	0 (0%)	0,0736	0 (0%)	0,0736	0 (0%)	0,0736	0 (0%)	0,0736
MEP (n=23)	6 (26,1%)	1 (4,3%)	0,0736	1 (4,3%)	0,0736	0 (0%)	0,0412	0 (0%)	0,0412
Artropatia									
BEN	5 (19,2%)	0 (0%)	0,0736	0 (0%)	0,0736	0 (0%)	0,0736	0 (0%)	0,0736
MEP	1 (4,3%)	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999

Nolasco 2023

Skórne

BEN	4 (15,4%)	2 (7,7%)	0,4795	2 (7,7%)	0,4795	2 (7,7%)	0,4795	0 (0%)	0,1336
MEP	5 (21,7%)	3 (13%)	0,4795	3 (13%)	0,4795	2 (8,7%)	0,2482	0 (0%)	0,0736

ENT (uszy, nos, gardło)

BEN	23 (88,5%)	20 (76,9%)	0,2482	17 (65,4%)	0,0412	12 (46,1%)	0,0026	10 (38,5%)	0,0009
MEP	14 (60,8%)	14 (60,8%)	0,9999	13 (56,5%)	0,9999	12 (52,2%)	0,4795	8 (39,1%)	0,0412

Płucne

BEN	15 (57,7%)	12 (46,1%)	0,2482	10 (38,5%)	0,0736	10 (38,5%)	0,0736	6 (23,1%)	0,0077
MEP	14 (60,8%)	12 (52,2%)	0,4795	11 (47,8%)	0,2482	9 (39,1%)	0,0736	4 (17,4%)	0,0044

Sercowe

BEN	5 (19,2%)	4 (15,4%)	0,9999	3 (11,5%)	0,4795	2 (7,7%)	0,2482	1 (3,8%)	0,1336
MEP	4 (17,4%)	3 (13%)	0,9999	3 (13%)	0,9999	2 (8,7%)	0,4795	2 (8,7%)	0,4795

Żołądkowo-jelitowe

BEN	4 (15,4%)	2 (7,7%)	0,4795	2 (7,7%)	0,4795	2 (7,7%)	0,4795	1 (3,8%)	0,2482
MEP	3 (13%)	3 (13%)	0,9999	3 (13%)	0,9999	2 (8,7%)	0,9999	0 (0%)	0,2482

Nerkowe

BEN	2 (7,7%)	1 (3,8%)	0,9999	0 (0%)	0,4795	0 (0%)	0,4795	0 (0%)	0,4795
MEP	1 (4,3%)	1 (4,3%)	0,9999	1 (4,3%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999

Neuropatia obwodowa

BEN	7 (26,9%)	1 (3,8%)	0,0412	1 (3,8%)	0,0412	0 (0%)	0,0233	0 (0%)	0,0233
MEP	6 (26,1%)	3 (13%)	0,2482	3 (13%)	0,2482	3 (13%)	0,2482	2 (8,7%)	0,1336

Po 12 mies.

Po 24 mies.

Punkt końcowy	BEN	MEP	BEN	MEP
---------------	-----	-----	-----	-----

Redukcja dawki OCS względem wartości wyjściowej

>0%	21 (84%)	16 (76,2%)	24 (96%)	15 (71,4%)
≥50%	21 (84%)	15 (71,4%)	25 (96%)	14 (66,7%)
≥75%	15 (60%)	12 (57,1%)	19 (76%)	13 (61,9%)
100%	7 (28%)	6 (28,6%)	8 (32%)	5 (23,8%)
Uzyskanie dawki ≤5 mg/d	25 (100%)	19 (90,4%)	25 (100%)	19 (90,4%)
Jakiegokolwiek zwiększenie lub brak zmian	4 (16%)	5 (23,8%)	1 (4%)	6 (28,6%)

Wyjściowo OCS stosowało 25/26 leczonych BEN i 21/23 leczonych MEP

	3 mies.	6 mies.	12 mies.	24 mies.
--	---------	---------	----------	----------

Remisja wg kryteriów badań MIRRA/MANDARA (BVAS = 0 i OCS ≤4 mg/d)

BEN, N=26	0 (0,0%)	6 (23,1%)	11 (42,3%)	18 (69,2%)
-----------	----------	-----------	------------	------------

Nolasco 2023									
MEP, N=23			2 (8,7%)		7 (30,4%)		8 (34,8%)		10 (43,5%)
Remisja wg kryteriów EULAR (BVAS = 0 i OCS ≤7,5 mg/d)									
BEN, N=26			5 (19,2%)		13 (50,0%)		18 (69,2%)		23 (88,5%)
MEP, N=23			4 (17,4%)		10 (43,5%)		14 (60,9%)		18 (78,3%)
			Stabilna remisja od 12 do 24 mies. (n=17)		Brak remisji (n=32)		Wartość p		
BEN			11 (64,7%)		15 (46,9%)		0,3675		
MEP 100 mg			5 (29,4%)		15 (46,9%)		0,3607		
MEP 300 mg			1 (5,9%)		2 (6,3%)		0,9999		
			Remisja w 24 mies. (n=28)		Brak remisji (n=21)		Wartość p		
BEN			18 (64,3%)		8 (38,1%)		0,0882		
MEP 100 mg			8 (28,6%)		12 (42,9%)		0,0771		
MEP 300 mg			2 (7,1%)		1 (4,8%)		0,9999		
	Wart. pocz. 3 mies.		Wartość p	6 mies.	Wartość p	12 mies.	Wartość p	24 mies.	Wartość p
Stosowanie LMPCh									
BEN	11 (42,3%)	7 (26,9%)	0,1336	3 (11,5%)	0,0133	1 (3,8%)	0,0044	0 (0%)	0,0026
MEP	6 (26,1%)	5 (21,8%)	0,9999	4 (17,4%)	0,4795	4 (17,4%)	0,4795	2 (8,7%)	0,1336
Azatiopryna									
BEN	7 (26,9%)	4 (15,4%)	0,2482	2 (7,7%)	0,0736	1 (3,8%)	0,0412	0 (0%)	0,0233
MEP	4 (17,4%)	4 (17,4%)	0,9999	3 (13%)	0,9999	3 (13%)	0,9999	1 (4,3%)	0,2482
Metotreksat									
BEN	3 (11,5%)	3 (11,5%)	0,9999	1 (3,8%)	0,4795	0 (0%)	0,2482	0 (0%)	0,2482
MEP	1 (4,3%)	1 (4,3%)	0,9999	1 (4,3%)	0,9999	1 (4,3%)	0,9999	1 (4,3%)	0,9999
Cyklosporyna									
BEN	0 (0%)	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999
MEP	1 (4,3%)	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999
Rytuksymab									
BEN	1 (3,8%)	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999
MEP	0 (0%)	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999	0 (0%)	0,9999
Analiza bezpieczeństwa, BEN i MEP, N=49, wyniki po 24 mies.									
			BEN			MEP			
AEs ogółem			2 (7,7%)			2 (8,7%)			
AEs łagodne do umiarkowanych			1 (3,8%)			2 (8,7%)			
Arytmia			0			1 (4,3%)			

Nolasco 2023

Pokrzywka	0	1 (4,3%)
Zapalenie ucha	1 (3,8%)	0
SAEs	1 (2%), zapalenie płuc	0
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	0	0

Uwagi

- Główną zaletą badania jest to, że opiera się ono na rzeczywistych danych i umożliwiło włączenie pacjentów bez restrykcyjnych kryteriów kwalifikacyjnych do badań klinicznych, co umożliwiło lepsze zrozumienie skuteczności terapii biologicznej w bardziej złożonej i heterogenicznej populacji EGPA, co jest bardziej reprezentatywne dla praktyki klinicznej. Rzeczywiście, dane zostały zebrane przez różne ośrodki referencyjne dla ciężkiej astmy, będących częścią rejestru, którego celem jest zapewnienie spójnej opieki pacjentom przy zastosowaniu systematycznego i wspólnego podejścia klinicznego, umożliwiającego utworzenie jednorodnej kohorty pacjentów i zbierania danych. Ponadto wyniki oceniano długoterminowo, dla korzystnych i niekorzystnych efektów leczenia zarówno mepolizumabu, jak i benralizumabu (szczególnie w przypadku całkowitej redukcji liczby eozynofili).
- **Ograniczenia:** Retrospektywna ocena aktywności EGPA jako choroby ogólnoustrojowej i/lub zajęcia określonych narządów mogła ograniczyć siłę uzyskanych dowodów. W przypadku retrospektywnego zbierania danych może również brakować danych i informacji na temat konkretnego rodzaju zajęcia narządu lub objawów. Co więcej, nie można wykluczyć, że niejednorodny rozkład schematów leczenia mepolizumabem (100 mg lub 300 mg) mógł mieć wpływ na jego skuteczność kliniczną. Ponadto, dane są generowane w wyniku rutynowej praktyki klinicznej w klinikach zajmujących się ciężką astmą; dlatego kohorta EGPA składała się z pacjentów z ciężką astmą eozynofilową jako główną manifestacją oddechową, co ogranicza możliwość uogólnienia wyników na wszystkich rzeczywistych pacjentów z EGPA. Wreszcie, podobnie jak w przypadku każdego retrospektywnego badania obserwacyjnego, nie można wykluczyć, że częstość zdarzeń niepożądanych była zaniżona.
- **Wnioski:** Dane RWE sugerują, że leki biologiczne anty-IL-5/Ra są skuteczne i bezpieczne w dłuższej perspektywie jako leczenie uzupełniające (*add-on*) u pacjentów z EGPA.
- Badanie to było zgodne z Deklaracją Helsińską i zostało zatwierdzone przez Komisję Etyki „Catania 1” Ethics Committee of the Policlinico University Hospital (numer pozwolenia 33/2020/PO – 6 kwietnia 2020 r., Catania, Włochy).
- Autorzy złożyli deklarację o potencjalnym konflikcie interesów (finansowanie z firm farmaceutycznych) lub zadeklarowali brak takiego konfliktu.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przeegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań obserwacyjnych (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania RCT i obserwacyjnych, opis skrótowych wyników badań obserwacyjnych, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[OPRACOWANIE]	przeogląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badania RCT (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania RCT, opis skrótowych wyników badania RCT, dyskusja, ograniczenia
[OPIS]	opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL
[DYSKUSJA]	dyskusja, wnioski
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystyczne

Tabela 29. Odsetek chorych z dzienną dawką doustnych GKS ≤ 4 mg między 48., a 52. tygodniem; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	69
Tabela 30. Średnia dzienna dawka doustnych GKS między 48., a 52. tygodniem; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	70
Tabela 31. Wielkości dawek doustnych GKS w okresie 48.-52. tyg.; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	70
Tabela 32. >50% i 100% redukcja dziennej dawki glikokortykosteroidów między 48., a 52. tygodniem badania vs baseline; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	71
Tabela 33. Redukcja dawki doustnych glikokortykosteroidów w okresie 48.-52. tyg.; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	71
Tabela 34. Procentowa redukcja średniej dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów między 49., a 52. Tygodniem vs baseline; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	72
Tabela 35. Redukcja dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów między 48., a 52. tygodniem – ocena w podgrupach; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	72
Tabela 36. Trwałe zmniejszenie dawki doustnych GKS (w 40 tygodniu i utrzymujące się do 52 tygodnia); BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	74
Tabela 37. Redukcja dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów w 32. i 52. tygodniu; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	74
Tabela 38. Ocena nawrotów; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	75
Tabela 39. Roczna częstość nawrotów; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	75
Tabela 40. Ocena ciężkich nawrotów EGPA; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	76
Tabela 41. Roczna częstość ciężkich nawrotów EGPA; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	76
Tabela 42. Liczba eozynofili w krwi w 52. tygodniu; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	77
Tabela 43. Redukcja liczby eozynofili w krwi do ≤ 30 komórek/ μ l; skorygowane odsetki chorych; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	77
Tabela 44. Czas do pierwszej redukcji liczby eozynofili w krwi do ≤ 30 komórek/ μ l; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	78
Tabela 45. Redukcja liczby eozynofili w krwi o $\geq 90\%$; skorygowane odsetki chorych; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	78
Tabela 46. Czas do pierwszej redukcji liczby eozynofili w krwi o $\geq 90\%$; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	79
Tabela 47. Redukcja liczby eozynofili w krwi do < 150 komórek/ μ l; skorygowane odsetki chorych; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	80
Tabela 48. Czas do pierwszej redukcji liczby eozynofili w krwi do < 150 komórek/ μ l; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	80
Tabela 49. Korzyść kliniczna; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	81
Tabela 50. Odpowiedź całkowita; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	81
Tabela 51. Ocena stopnia nasilenia choroby przez pacjenta; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	82

Tabela 52. Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	84
Tabela 53. Zmiana należnej wartości ppFEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	84
Tabela 54. Kontrola objawów astmy - kwestionariusz ACQ-6; zmiana vs baseline; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	85
Tabela 55. Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36; zmiana vs baseline; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	85
Tabela 56. Ocena kwestionariuszem SNOT-22; zmiana vs baseline; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	86
Tabela 57. Punktacja SSQ; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	86
Tabela 58. Zmiana wskaźnika <i>Vasculitis Damage Index</i> (VDI); BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	87
Tabela 59. Ocena absenteizmu i prezenteizmu; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	88
Tabela 60. Ocena występowania przeciwciał przeciwleukowych; BEN; badanie <i>MANDARA</i>	90
Tabela 61. Ocena bezpieczeństwa – ogólne kategorie AEs; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	90
Tabela 62. Ocena bezpieczeństwa – SAEs; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	91
Tabela 63. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne SAEs w podziale na klasyfikację narządową; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	92
Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	93
Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs w podziale na klasyfikację narządową; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	95
Tabela 66. AEs specjalnego zainteresowania; BEN vs MEP; badanie <i>MANDARA</i>	95
Tabela 67. Ocena bezpieczeństwa – faza wydłużona badania <i>MANDARA</i> ; BEN vs MEP→BEN; badanie <i>MANDARA</i>	97
Tabela 68. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych, ocena benralizumabu w populacji EGPA.....	101
Tabela 69. Podsumowanie celu badań obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.....	103
Tabela 70. Przepływ pacjentów w badaniach obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.....	105
Tabela 71. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.....	108
Tabela 72. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.....	114
Tabela 73. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna 68 pacjentów w momencie rozpoczęcia benralizumabu, z wyróżnieniem podgrup pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej mepolizumabem; badanie <i>Cottu 2023</i>	120
Tabela 74. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna 68 pacjentów w momencie diagnozy EGPA i leczenie stosowane przed rozpoczęciem benralizumabu, z wyróżnieniem podgrup pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej mepolizumabem; badanie <i>Cottu 2023</i>	122

Tabela 75. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badania <i>Nolasco 2023</i> , z wyróżnieniem podgrup pacjentów leczonych benralizumabem lub mepolizumabem.	123
Tabela 76. Opis interwencji stosowanych w badaniach obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.	125
Tabela 77. Badania obserwacyjne – ocena, analiza statystyczna i punkty końcowe; ocena benralizumabu w populacji EGPA.	127
Tabela 78. Ocena skuteczności terapii benralizumabem w badaniach obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.	132
Tabela 79. Ocena skuteczności na poszczególnych etapach badania <i>BITE*</i>	148
Tabela 80. Ocena częstości zaostrzeń na poszczególnych etapach badania <i>BITE</i>	149
Tabela 81. Ocena odpowiedzi na leczenie benralizumabem, w zależności od wcześniejszego stosowania (lub nie) mepolizumabu; badanie <i>Cottu 2023</i>	150
Tabela 82. Różnice w aktywności choroby na podstawie zmian wyniku BVAS, dobowej dawki prednizonu, wartości należnej FEV1, liczby eozynofili oraz odsetka pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem astmy w okresie obserwacji, w populacji pacjentów z EGPA leczonych benralizumabem, w zależności od wcześniejszego stosowania (lub nie) mepolizumabu; badanie <i>Cottu 2023</i>	152
Tabela 83. Ocena czynników związanych z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie lub niepowodzeniem benralizumabu (jednoczynnikowa analiza regresji logistycznej); badanie <i>Cottu 2023</i>	153
Tabela 84. Zmiany w występowaniu objawów ogólnoustrojowych (zajęcie narządów)* oraz ocena częstości odstawienia LMPCh* w trakcie leczenia BEN i MEP; badanie <i>Nolasco 2023</i>	155
Tabela 85. Wyniki długoterminowe w badaniu <i>Mümmeler 2024</i>	157
Tabela 86. Ocena bezpieczeństwa terapii benralizumabem w badaniach obserwacyjnych; ocena benralizumabu w populacji EGPA.	159
Tabela 87. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (<i>ChPL Fasentra 2024</i>).	161
Tabela 88. Ocena RoB2 badania <i>MANDARA</i>	195
Tabela 89. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2.	197
Tabela 90. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu RoB2.	199
Tabela 91. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu RoB2.	199
Tabela 92. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu RoB2.	200
Tabela 93. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu RoB2.	200
Tabela 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu RoB2.	201

Tabela 95. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	201
Tabela 96. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	202
Tabela 97. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	202
Tabela 98. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	204
Tabela 99. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	205
Tabela 100. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	208
Tabela 101. Rokowanie wg punktacji FFS i R-FFS (<i>Cler 2024, Guillevin 1996, Guillevin 2011</i>).	217
Tabela 102. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	219
Tabela 103. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	227
Tabela 104. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	227
Tabela 105. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w ba2474zie Cochrane.	227
Tabela 106. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania MANDARA.	228
Tabela 107. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Bettiol 2023.	236
Tabela 108. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Cottu 2023.	240
Tabela 109. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania BITE.	244
Tabela 110. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Mümmeler 2024.	250
Tabela 111. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Nanzer 2020.	254
Tabela 112. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Nanzer 2024.	256
Tabela 113. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Nolasco 2023.	259

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.	46
Wykres 2. Schemat badania MANDARA.	47
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu MANDARA.	50
Wykres 4. Diagram przedstawiający schemat badania pilotażowego BITE.	105

Piśmiennictwo

- ACR/VF 2021** Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773.
- Tylka 2009** Tylka J, Piotrowicz K. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 1166-1169.
- Ware 2001** Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3130-9.
- 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/>
- APD Fasenna 2024** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Fasenna® (benralizumab) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA). Kraków 2024.
- Beswick 2022** Beswick DM, Humphries SM, Balkissoon CD, Strand M, Vladar EK, Lynch DA, Taylor-Cousar J. Impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Therapy on Chronic Rhinosinusitis and Health Status: Deep Learning CT Analysis and Patient-reported Outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19(1):12-19
- Bettiol 2023** Bettiol A, Urban ML, Padoan R, Groh M, Lopalco G, Egan A, Cottin V, Fraticelli P, Crimi C, Del Giacco S, Losappio L, Moi L, Cinetto F, Caminati M, Novikov P, Berti A, Cameli P, Cathébras P, Coppola A, Durel CA, Folci M, Gullo AL, Lombardi C, Monti S, Parronchi P, Rivera CM, Solans R, Vacca A, Espígol-Frigolé G, Guarnieri G, Bianchi FC, Marchi MR, Tchekrakian C, Kahn JE, Iannone F, Venerito V, Desaintjean C, Moroncini G, Nolasco S, Costanzo GAML, Schroeder JW, Ribi C, Tesi M, Gelain E, Mattioli I, Bello F, Jayne D, Prisco D, Vaglio A, Emmi G. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Rheumatol* 2023; 5(12):e707-e715. DOI:10.1016/S2665-9913(23)00243-6
- 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.
- ChPL Fasenna 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasenna® z dnia 06.06.2024 r. – (2024)3903 Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240606162837/anx_162837_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- ChPL Nucala 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala z dnia 12.01.2024 r. Dostępne on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1043.htm>
Data ostatniego dostępu: 29.05.2024 r.
- Cler 2024** Cler SJ, Ogden MA, Farrell NF, Roland LT, Diffie CE, Schneider JS. When inflammation is not just inflammation-A review of systemic diseases of the nose and sinuses part 2: Granulomatosis with polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Am J Otolaryngol.* 2024 May-Jun;45(3):104207. doi: 10.1016/j.amjoto.2023.104207.
- 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.

- Cottu 2023** Cottu A, Groh M, Desaintjean C, Marchand-Adam S, Guillevin L, Puechal X, Beaumesnil S, Lazaro E, Samson M, Taille C, Durel CA, Diot E, Nicolas S, Guillemineault L, Ebbo M, Cathebras P, Dupin C, Yildiz H, Belfeki N, Pugnet G, Chauvin P, Jouneau S, Lifermann F, Martellosio JP, Cottin V, Terrier B. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(12):1580-1586. DOI:10.1136/ard-2023-224624
- Dolin 2024** Dolin P, Kielar D, Shavit A, Keogh K, Rowell J, Edmonds C, Meyers J, Esterberg E, Nham T, Chen S. Healthcare resource utilization and costs in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis versus severe uncontrolled asthma: a retrospective analysis of US health insurance claims data. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2024; 153 (2 suppl): AB206. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.666>
- EMA 2024** European Medicines Agency. Fasentra (benralizumab).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasentra>
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- Emmi 2023** Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, Cid MC, Cohen Tervaert JW, Cottin V, Durante E, Holle JU, Mahr AD, Del Pero MM, Marvisi C, Mills J, Moiseev S, Moosig F, Mukhtyar C, Neumann T, Olivotto I, Salvarani C, Seeliger B, Sinico RA, Taillé C, Terrier B, Venhoff N, Bertsias G, Guillevin L, Jayne DRW, Vaglio A. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jun;19(6):378-393. doi: 10.1038/s41584-023-00958-w.
- EudraVigilance 2024** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- EULAR 2022** Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, Karadag O, Kronbichler A, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mohammad AJ, Monti S, Mukhtyar CB, Musial J, Price-Kuehne F, Segelmark M, Teng YKO, Terrier B, Tomasson G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne D. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764. PMID: 36927642.
- Exley 1998** Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Carruthers DM, Moots R. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *Br J Rheumatol* 1998;37:57-63.
- FDA 2019** U.S. Food & Drug Administration. April - June 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line 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: 26.07.2024 r.
- FDA 2024** Highlights of prescribing information FASENRA (benralizumab) injection, for subcutaneous use.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761070Orig1s020correctedlbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- FDA 2024a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.

Griscti Soler 2022 Griscti Soler D, Bennici A, Brunetto S, Gangemi S, Ricciardi L. Benralizumab in the management of rare primary eosinophilic lung diseases. *Allergy Asthma Proc* 2022; 43(6):494-500. DOI:10.2500/aap.2022.43.220056

Groh 2015 Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, Dalhoff K, Dunogué B, Gross W, Holle J, Humbert M, Jayne D, Jennette JC, Lazor R, Mahr A, Merkel PA, Mouthon L, Sinico RA, Specks U, Vaglio A, Wechsler ME, Cordier JF, Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015 Sep;26(7):545-53. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.022.

Guillevin 1996 Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Thibult N, Casassus P. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996 Jan;75(1):17-28. doi: 10.1097/00005792-199601000-00003.

Guillevin 2011 Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011 Jan;90(1):19-27. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6.

Guntur 2021 Guntur VP, Manka LA, Denson JL, Dunn RM, Dollin YT, Gill M, Kolakowski C, Strand MJ, Wechsler ME. Benralizumab as a Steroid-Sparing Treatment Option in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(3):1186-1193.e1. DOI:10.1016/j.jaip.2020.09.054

Hellmich 2024 Hellmich B, Wechsler M, Merkel PA et al. OP0188 Effect of benralizumab versus mepolizumab on reduction in oral glucocorticoid use in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Annals of the Rheumatic Disease* 2024, 83 (suppl 1): 186-187.

Higgins 2023 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Hinojosa-Azaola 2018 Hinojosa-Azaola A, Jiménez-González A, Alcocer-Castillejos N. Patient and physician perspectives on the impact of health-related quality of life in Mexican patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Int.* 2018 Apr;38(4):631-640.

Hopkins 2009 Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund V, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 2009;34:447-54.

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.

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 1999 Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14(4):902-7.

Juniper 1999a 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 1999b 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 2005** Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99(5):553-8.
- 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.
- Koga 2022** Koga Y, Aoki-Saito H, Kamide Y, Sato M, Tsurumaki H, Yatomi M, Ishizuka T, Hisada T. Perspectives on the Efficacy of Benralizumab for Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Front Pharmacol* 2022; 13:865318. DOI:10.3389/fphar.2022.865318
- Kouverianos 2023** Kouverianos I, Angelopoulos A, Daoussis D. The role of anti-eosinophilic therapies in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2023; 43(7):1245-1252. DOI:10.1007/s00296-023-05326-1
- 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.
- Luqmani 1994** Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotising vasculitis. *Q J Med* 1994;87:671-8.
- Luqmani 1997** Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD, Bacon PA. Disease assessment and management of the vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11(2):423-46.
- Masi 1990** Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094–1100.
- Merkel 2024** Merkel P, Hellmich B, Pagnoux C et al. Patient perspectives on the burden of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 153(2):AB54.
- 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.
- Mukhtyar 2009** Mukhtyar C, Lee L, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009b;68:1827-32.
- Mümmler 2024** Mümmler C, Mertsch P, Barnikel M, Haubner F, Schönermarck U, Grabmaier U, Schulze-Koops H, Behr J, Kneidinger N, Milger K. Benralizumab Reduces Respiratory Exacerbations and Oral Glucocorticosteroid Dose in Patients with Severe Asthma and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Asthma Allergy.* 2024;17:557-572 <https://doi.org/10.2147/JAA.S461800>
- Musiał 2023** Musiał J, Sznajd J, Goncerz G, Szczeklik A. Eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń. W: *Interna Szczeklika, eMPendium* 2023.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nair 2024** Nair P, Wechsler ME, Bourdin A et al. Effect of Benralizumab Versus Mepolizumab on Reduction in Oral Glucocorticoid Use in Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Phase 3 MANDARA Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2024;209:A6708.
- Nanzer 2020** Nanzer AM, Dhariwal J, Kavanagh J, Hearn A, Fernandes M, Thomson L, Roxas C, Green L, D'Ancona G, Agarwal S, Kent BD, Jackson DJ. Steroid-sparing effects of benralizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *ERJ Open Res* 2020; 6(4). DOI:10.1183/23120541.00451-2020

- Nanzer 2024** Nanzer AM, Maynard-Paquette AC, Alam V, Green L, Thomson L, Lam J, Fernandes M, Roxas C, d'Ancona G, Hearn A, Gates J, Agarwal S, Kent BD, Fernando M, D'Cruz DP, Hopkins C, Ismail TF, Dhariwal J, Jackson DJ. Long-Term Effectiveness of Benralizumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12(3):724-732. DOI:10.1016/j.jaip.2024.01.006
- 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.
- Nolasco 2023** Nolasco S, Portacci A, Campisi R, Buonamico E, Pelaia C, Benfante A, Triggiani M, Spadaro G, Caiaffa MF, Scioscia G, Detoraki A, Valenti G, Papia F, Tomasello A, Crimi N, Scichilone N, Pelaia G, Carpagnano GE, Crimi C. Effectiveness and safety of anti-IL-5/Rα biologics in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a two-year multicenter observational study. *Front Immunol* 2023; 14:1204444. DOI:10.3389/fimmu.2023.1204444
- Padoan 2020** Padoan R, Chieco Bianchi F, Marchi MR, Cazzador D, Felicetti M, Emanuelli E, Vianello A, Nicolai P, Doria A, Schiavon F. Benralizumab as a glucocorticoid-sparing treatment option for severe asthma in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(9):3225-3227.e2. DOI:10.1016/j.jaip.2020.05.033
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- 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.
- Piccirillo 2002** Piccirillo JF, Merritt Jr. MG, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2002;126:41-7.
- PRAC 2019** European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 12-15 March 2019.
Dostępne on-line po adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-12-15-march-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2019a** European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 08 – 11 April 2019.
Dostępne on-line po adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-08-11-april-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2021** European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 05-08 July 2021.
Dostępne on-line po adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2021a** European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 27 – 30 September 2021.
Dostępne on-line po adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-september-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.

- PRAC 2023** European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 03-06 July 2023.
Dostępne on-line po adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2023a** European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 25 – 28 September 2023.
Dostępne on-line po adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-september-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2024** European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 04 – 07 March 2024.
Dostępne on-line po adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-march-2024_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2024a** European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 10-13 June 2024.
Dostępne on-line po adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-10-13-june-2024_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- Price 2018** Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018;11:193-204.
- 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>
- Sokołowska 2013** Sokołowska B, Szczeklik W, Piąt O, Wodkowski M, Pieczętka J, Gąsior J, Szczeklik K, Włodarczyk A, Pacułt K, Musiał J. The impact of current health-related quality of life on future health outlook in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Clin Rheumatol*. 2013 Jun;32(6):779-85. doi: 10.1007/s10067-013-2169-7.
- Specks 2024** Specks U, Wechsler ME, Jackson DJ et al. Safety of Benralizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis During the Open-label Extension Period of the Phase 3 MANDARA Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2024;209:A5358.
- 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.
- Tomasson 2019** Tomasson G, Pagnoux C, Cuthbertson D, Carette S, Khalidi NA, Koenig CL, et al., editors. Assessments of Quality of Life in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*; 2019: WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
- URPL 2024** 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: 26.07.2024 r.

- VigiAccess 2024** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- Volmer 2018** Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *European Respiratory Journal*. 2018;52(4):1800703.
- Watanabe 2023** Watanabe R, Hashimoto M. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Latest Findings and Updated Treatment Recommendations. *J Clin Med*. 2023 Sep 15;12(18):5996. doi: 10.3390/jcm12185996.
- Wechsler 2017** Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* (2017) 376(20):1921–32. doi: 10.1056/nejmoa1702079
- Wechsler 2023** Wechsler M, Nair P, Terrier B et al. Efficacy and Safety of Benralizumab Compared with Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Patients Receiving Standard of Care Therapy: Phase 3 MANDARA Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2023; 75 (suppl 9).
- Wechsler 2023a** Wechsler ME, Hellmich B, Cid MC, Jayne D, Tian X, Baylis L, Roufosse F. Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Jun;151(6):1415-1428. doi: 10.1016/j.jaci.2023.03.011.
- Wechsler 2024** Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, Jackson DJ, Roufosse F, Börjesson Sjö L, Fan Y, Jison M, McCrae C, Necander S, Shavit A, Walton C, Merkel PA; MANDARA Study Group. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2024 Mar 7;390(10):911-921. doi: 10.1056/NEJMoa2311155.
- Wechsler 2024a** Wechsler M, Nair P, Terrier B et al. Efficacy and Safety of Benralizumab Compared with Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Patients Receiving Standard of Care Therapy: Phase 3 MANDARA Study. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 153(2):AB364.
- Wechsler 2024b** Wechsler ME, Jackson DJ, Specks U et al. The Effect of Benralizumab Versus Mepolizumab on the Depletion of Eosinophils in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis During the Phase 3 MANDARA Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2024;209:A5364.
- Wechsler 2024c** Wechsler ME, Agmon-Levin N, Jayne DRW et al. Complete Remission in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in the MANDARA Trial of Benralizumab vs Mepolizumab. Dostępne on-line pod adresem: <https://vasculitis-barcelona2024.com/index.php/abstracts/abstracts-book>. Data ostatniego dostępu: 29.07.2024 r.
- 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.
- Wiatr 2013** Wiatr E, Gawryluk D. Pierwotne systemowe zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwcytoplazmatycznymi (ANC) – rekomendacje diagnostyczne i lecznicze. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81: 479–491