

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-351/V1/09042025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de benralizumab (Fasenra®) como tratamiento adicional en pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis recurrente o refractaria

Fecha de publicación: 09 de abril de 2025

Índice

Introducción	1
Benralizumab (Fasenra®)(8,25)	3
Farmacología(25)	3
Eficacia(24)	4
Ensayo clínico D3253C00001 (MANDARA)(24,26):.....	4
Seguridad(24)	8
Discusión	10
Conclusión	14
Grupo de expertos	16
Anexo (24)	17

Introducción

La granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA), anteriormente conocida como síndrome de Churg-Strauss, es una vasculitis sistémica poco frecuente. Se clasifica dentro de las vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA, por sus siglas en inglés) que, además de la GEPA, comprenden la granulomatosis con poliangéitis (GPA), anteriormente conocida como granulomatosis de Wegener y la poliangéitis microscópica (PAM). No obstante, la presencia de ANCA en la GEPA varía ampliamente (sólo se detecta en aproximadamente el 40% de los pacientes) y su importancia clínica sigue siendo incierta (1-6). La vasculitis afecta a pequeños vasos y arterias medianas en múltiples órganos, incluidos los pulmones (en dos tercios de los pacientes), el corazón (en el 49%), la piel (en el 50%), el tracto gastrointestinal (en el 33%), riñones (en el 25%) y el sistema nervioso (en el 76%) (6-8). La GEPA se caracteriza por la presencia de asma (en casi el 100% de los pacientes), sinusitis (94%), infiltrados pulmonares (72%), neuropatía (41%) y vasculitis eosinofílica de uno o varios órganos (1,8). La incidencia de esta enfermedad es muy variable, entre 0,18 y 4,0 casos por millón de personas-año y suele debutar en la edad adulta, entre los 40 y 55 años. La prevalencia se sitúa entre 5,3 y 38 casos por millón de personas, y está aumentando cada vez más debido al diagnóstico precoz y a la mayor supervivencia de los pacientes (1,8-10). La GEPA representa menos del 2% de todos los casos de vasculitis pediátrica. En población menor de 18 años, la GEPA se considera una enfermedad ultrarrara (menos de 100 casos identificados en la literatura en todo el mundo desde 1951 (11,12).



El diagnóstico de la GEPA es clínico, si bien existen una serie de criterios que habitualmente se encuentran en estos pacientes: antecedentes de asma o asma activa con eosinofilia ($> 1,0 \times 10^9/L$ de eosinófilos y/o $> 10\%$ de leucocitos), junto con dos o más de los siguientes: evidencia histopatológica de vasculitis eosinofílica, infiltración eosinofílica perivascular o inflamación granulomatosa rica en eosinófilos, neuropatía, infiltrados pulmonares, anomalía de los senos paranasales, cardiomiopatía, glomerulonefritis, hemorragia alveolar, púrpura palpable, o positividad para ANCA (1,6,13,14).

La etiología exacta de la GEPA es desconocida, pero la acumulación y activación de eosinófilos en los tejidos diana se considera crucial para el desarrollo del daño orgánico en estos pacientes, en los que predomina una respuesta autoinmunitaria de tipo Th₂ (15).

En la GEPA se utilizan dos índices para evaluar el pronóstico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento: la puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS, por sus siglas en inglés)(16) y el FFS (índice de cinco factores) (17). La versión más reciente del FFS incluye: a) edad mayor de 65 años; b) afectación cardíaca; c) afectación gastrointestinal (hemorragia, perforación, infarto o pancreatitis); d) insuficiencia renal (concentración de creatinina $> 1,7$ mg/dl), y e) ausencia de afectación otorrinolaringológica (su presencia es factor de buen pronóstico). La presencia de cada factor se puntúa con 1 punto. El FFS oscila entre 0 y 2, y a mayor puntuación del FFS, peor pronóstico presenta el paciente (1,18).

El abordaje de los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (VAA) debe ser multidisciplinar, debido a la afectación multisistémica que estas enfermedades pueden presentar. A la hora de establecer el tratamiento se debe considerar la gravedad y el estado de actividad de la VAA. Actualmente, se considera que el estatus ANCA por sí solo no debería guiar las decisiones terapéuticas en los pacientes con GEPA (17,19). La Sociedad Americana de Reumatología (ACR) define como enfermedad activa aquella que presenta signos y/o síntomas clínicos nuevos, persistentes o que empeoran, atribuidos a la VAA y no relacionados con el daño anterior, mientras que define como enfermedad grave aquella que presenta manifestaciones de riesgo vital u orgánico (p. ej., hemorragia alveolar, glomerulonefritis, vasculitis del sistema nervioso central, mononeuritis múltiple, afectación cardíaca, isquemia mesentérica o isquemia de las extremidades o de los dedos)(8).

Según EULAR, los pacientes con GEPA se pueden clasificar en aquellos que presentan manifestaciones que ponen en peligro la vida o los órganos del paciente (p.ej., hemorragia alveolar, glomerulonefritis, vasculitis del sistema nervioso central, mononeuritis múltiple, afectación cardíaca, isquemia mesentérica, etc.), o en aquellos que no presentan estas manifestaciones que ponen en peligro la vida o los órganos (destacando, sin embargo, otras como rinosinusitis, asma, síntomas sistémicos leves, enfermedad cutánea no complicada o artritis inflamatoria leve)(17). Asimismo, define enfermedad refractaria como aquella en la que aparecen signos, síntomas u otras características de enfermedad activa sin cambios o con aumento tras un periodo de terapia de inducción estándar, una vez descartadas otras causas como infecciones, EA del tratamiento o comorbilidades(17).

El enfoque actual para el tratamiento de la GEPA se basa en la reducción de la inflamación activa, la supresión de la respuesta inmunitaria y el tratamiento de las complicaciones específicas de la enfermedad. Los objetivos terapéuticos clave son inducir y mantener la remisión al tiempo que se reduce la carga de corticosteroides e inmunosupresores, a menudo asociados con eventos adversos significativos, incluida la toxicidad, y con altas tasas de recaída(8). Se debe considerar si existe riesgo vital u orgánico o no, y el estado de la enfermedad (activa o en remisión). Con los nuevos avances en el tratamiento, la supervivencia de los pacientes ha aumentado hasta el 88-97% a 5 años o el 78-89% a 10 años(8).

Para la inducción de la remisión de la GEPA sin riesgo orgánico o vital, se recomienda el tratamiento con glucocorticoides (GC) en los casos de nueva aparición o tras una recaída, y mepolizumab junto con GC en las recaídas y situaciones refractarias. Para el mantenimiento de la remisión, en los pacientes sin riesgo orgánico o vital en el momento de la recaída, el tratamiento de elección sería mepolizumab, y los inmunosupresores orales (azatioprina, metotrexato y



micofenolato de mofetilo) y rituximab se utilizarían en caso de ineficacia o mala tolerancia a mepolizumab (7) (ver tabla A1 en el anexo).

Antes de la autorización de mepolizumab en esta indicación, se recomendaba como tratamiento inicial el uso de GC y, en caso de ausencia de respuesta, se asociaban azatioprina, metotrexato o micofenolato de mofetilo, dependiendo de los factores de riesgo individuales, si bien con una importante carga de eventos adversos, como citopenias, hepatotoxicidad e infecciones(20–22). Aunque algunos pacientes logran la remisión con monoterapia inicial basada en GC, hay que considerar que su uso a largo plazo se asocia con EA significativos, que incluyen aumento de peso, osteoporosis, hiperglucemia, depresión y mayor riesgo de infección, lo que puede limitar el beneficio clínico(7).

Los pacientes con GEPA tienen peor calidad de vida que la población general, con reducción de las puntuaciones de calidad de vida en comparación con la población general en todas las dimensiones del cuestionario SF-36v2: salud general, funcionamiento físico, limitaciones del rol emocional, limitaciones del rol físico, función social, salud mental, dolor corporal y vitalidad(23).

Un objetivo terapéutico clave en el tratamiento de la GEPA es inducir y mantener la remisión al tiempo que se reduce la carga de GC e inmunosupresores, a menudo asociados con eventos adversos significativos y una alta tasa de recaídas. Una elevada proporción de pacientes con GEPA tratados con mepolizumab no logran la remisión y/o recaen, con una reducción limitada de la dependencia de corticosteroides(8). Por lo tanto, sigue existiendo una importante necesidad médica no cubierta para los pacientes con GEPA(24).

Benralizumab (Fasenra®)(8,25)

Benralizumab (Fasenra®) está indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis recurrente o refractaria.

Asimismo, dispone de indicación autorizada como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada a pesar de la administración de corticosteroides inhalados en dosis altas y agonistas β de acción prolongada.

Se comercializa en forma de solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada de 30 mg. La dosis recomendada en GEPA es de 30 mg de benralizumab, administrada mediante inyección subcutánea (SC) cada 4 semanas (Q4W).

Se debe conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) en el envase original para protegerlo de la luz. Se puede conservar a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un máximo de 14 días. Tras ser retirado de la nevera, se debe usar en 14 días o desecharse.

Benralizumab está indicado como tratamiento de larga duración. La decisión de continuar con el tratamiento debe reevaluarse al menos una vez al año en función de la gravedad de la enfermedad, el grado de control de la enfermedad y el recuento de eosinófilos en sangre. Los pacientes que desarrollen manifestaciones potencialmente mortales de GEPA deben ser evaluados para determinar la necesidad de continuar el tratamiento, ya que benralizumab no se ha estudiado en esta población.

Farmacología(25)

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal antieosinófilo, humanizado y afucosilado (IgG1, kappa). Se une de forma específica a la subunidad alfa del receptor de la interleucina humana 5 (IL-5R α). El receptor IL-5 se expresa específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos. La ausencia de fucosa en el dominio Fc de benralizumab determina una gran afinidad por los receptores Fc γ R1111 en células efectoras inmunitarias como los linfocitos citolíticos

naturales (células NK). Esto causa apoptosis de eosinófilos y basófilos mediante un refuerzo de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), que reduce la inflamación eosinofílica.

Eficacia(24)

Ensayo clínico D3253C00001 (MANDARA)(24,26):

El ensayo clínico MANDARA fue un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad frente a tratamiento activo y multicéntrico, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de benralizumab comparado frente a mepolizumab en el tratamiento de la GEPA en pacientes que recibían tratamiento estándar para la enfermedad.

Los pacientes elegibles fueron aleatorizados 1:1 para recibir benralizumab (30 mg en una administración + 3 dosis de placebo de mepolizumab) o mepolizumab (300 mg en tres administraciones de 100 mg + 1 dosis de placebo de benralizumab SC) por vía SC cada 4 semanas, durante las 52 semanas de duración del periodo doble ciego (ver Figura A1 en el anexo). Tras el periodo de tratamiento doble ciego, los pacientes de ambos brazos pasaron a un periodo de extensión abierto (OLE, por sus siglas en inglés) en el que recibieron benralizumab 30 mg por vía subcutánea cada 4 semanas.

Se incluyeron pacientes adultos diagnosticados de GEPA al menos 6 meses antes del cribado del ensayo. Este diagnóstico debía basarse en los antecedentes o la presencia de: asma más eosinofilia documentada ($> 1,0 \times 10^9/L$ y/o $> 10\%$ de leucocitos) más documentación de al menos 2 de las siguientes características adicionales de GEPA: una biopsia que muestre evidencia histopatológica de vasculitis eosinofílica, o infiltración eosinofílica perivascular, o inflamación granulomatosa rica en eosinófilos, mono o polineuropatía, infiltrados pulmonares no fijos, anomalía sino-nasal, cardiomiopatía (establecida por ecocardiografía o resonancia magnética), glomerulonefritis (hematuria, cilindros rojos, proteinuria), hemorragia alveolar (mediante lavado broncoalveolar), púrpura palpable, prueba positiva de inmunofluorescencia ANCA y/o prueba positiva de anticuerpos MPO y/o PR3.

Asimismo, para ser incluidos en el ensayo los pacientes debían tener antecedentes de enfermedad recidivante o refractaria, definidas como:

- Enfermedad recidivante: los pacientes debían tener antecedentes de al menos una recaída confirmada de GEPA (es decir, que se hubiera requerido un aumento de la dosis de corticosteroides orales iniciada por el investigador, inicio/aumento de la dosis de tratamiento inmunosupresor u hospitalización) en los últimos 2 años, ocurrida al menos 12 semanas antes del cribado mientras recibían una dosis de prednisolona (o equivalente) de $\geq 7,5$ mg/día. Para los pacientes procedentes de centros japoneses, la definición de enfermedad recidivante fue ligeramente distinta.
- Enfermedad refractaria: no haber alcanzado la remisión en los 6 meses anteriores al cribado (definiendo remisión como BVAS [escala 0-63] = 0 y dosis de GCO $\leq 7,5$ mg/día de prednisolona o equivalente) tras un tratamiento de inducción con un régimen estándar, administrado durante al menos 3 meses; o bien reaparición de los síntomas de GEPA (sin cumplir necesariamente la definición de recaída del protocolo) mientras se reducen los GCO, ocurrida a cualquier nivel de dosis $\geq 7,5$ mg/día de prednisolona o equivalente, en los 6 meses anteriores al cribado.

En cuanto a la medicación concomitante, la dosis prescrita de prednisolona o prednisona oral tenía que ser estable (es decir, sin ajuste de la dosis), $\geq 7,5$ mg/día pero no > 50 mg/día durante al menos 4 semanas antes del inicio del estudio. Podían aceptarse dosis estables de GCO distintas de prednisolona o prednisona. Si se recibía terapia inmunosupresora (excluyendo ciclofosfamida [CYC]), la dosis debe haber sido estable durante las 4 semanas previas al inicio del ensayo. La dosis del tratamiento inmunosupresor no debía superar las dosis máximas utilizadas en la práctica clínica.

Además, en la evaluación del electrocardiograma (ECG) en el cribado, no se debía sobrepasar un intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia (QTcF) de 450 mseg, o de 480 mseg para pacientes con bloqueo de rama.

Se excluyeron los pacientes con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica, aquellos con GEPA con amenaza orgánica según los criterios EULAR-ERA/EDTA 2016 (27), es decir, insuficiencia orgánica debida a vasculitis activa, creatinina > 5,8 mg/dL (> 513 μ mol/L) en los 3 meses anteriores al cribado y hasta la aleatorización, y pacientes con GEPA con riesgo vital (definida como necesidad de cuidados intensivos, hemorragia alveolar grave o hemoptisis que requiera transfusión o ventilación o hemoglobina < 8 g/dL (< 80 g/L) o descenso de la hemoglobina > 2 g/dL (> 20 g/L) en un periodo de 48 horas debido a hemorragia alveolar, glomerulonefritis rápidamente progresiva con creatinina > 2,5 mg/dL (> 221 μ mol/L) o aumento de la creatinina > 2 mg/dL (> 177 μ mol/L) en un periodo de 48 horas, afectación gastrointestinal grave (p.ej., gangrena, hemorragia que requiere cirugía), afectación grave del sistema nervioso central, o afectación cardíaca grave (p.ej., arritmia potencialmente mortal, insuficiencia cardíaca: fracción de eyección < 20%, NYHA Clase III/IV, infarto agudo de miocardio) dentro de los 3 meses anteriores al cribado y hasta la aleatorización. También se excluyeron los pacientes con enfermedad hepática (enfermedad hepática inestable, cirrosis y anomalías biliares conocidas), enfermedades cardiovasculares graves o clínicamente significativas no controlada con el tratamiento estándar, y aquellos con inmunodeficiencia o antecedentes de alergia, intolerancia o anafilaxia conocida a cualquier terapia biológica o vacuna, entre otros. También se excluyeron los pacientes que requirieran una dosis de GCO de > 50 mg/día de prednisolona/prednisona y aquellos que recibieran corticosteroides IV, IM o SC en el periodo de 4 semanas previo al inicio del estudio basal, así como los que hubieran recibido omalizumab en los 130 días previos al cribado, CYC oral en las 2 semanas previas al inicio y CYC intravenoso en las 3 semanas previas al inicio, rituximab en los 6 meses previos al cribado, y los que recibieran o hubieran recibido tratamiento con mepolizumab, reslizumab, dupilumab, o benralizumab.

El objetivo primario del ensayo fue demostrar la no inferioridad (NI) de benralizumab frente a mepolizumab en términos de durabilidad de la respuesta en pacientes con GEPA recidivante o refractaria que recibían tratamiento estándar, evaluada en la población por intención de tratar (ITT). La variable principal del ensayo MANDARA fue la proporción de pacientes con GEPA recidivante o refractaria, que alcanzaron la remisión según la definición principal seguida en el ensayo, es decir, BVAS = 0 y dosis de GCO \leq 4 mg/día tanto en la semana 36 como en la 48. La variable de apoyo fue la proporción de pacientes que han alcanzado la remisión según la definición de apoyo seguida en el ensayo, es decir, BVAS = 0 y dosis de GCO \leq 7,5 mg/día tanto en la semana 36 como en la 48.

Entre los objetivos secundarios, destacan evaluar la eficacia de benralizumab en comparación con mepolizumab en la duración de la remisión clínica (definida como la duración acumulada en semanas en las que un paciente alcanzó la remisión), evaluar la eficacia de benralizumab en comparación con mepolizumab en el tiempo hasta la primera recaída, evaluar el efecto de benralizumab en la dosis de corticosteroides necesaria durante la semana 48 a la semana 52 en comparación con mepolizumab, evaluar la tasa anualizada de recaídas en pacientes que recibieron benralizumab en comparación con mepolizumab, evaluar el estado de salud/calidad de vida relacionada con la salud en pacientes que recibieron benralizumab en comparación con mepolizumab.

Entre las variables secundarias, se encuentran las siguientes:

- Duración total acumulada de la remisión para las siguientes categorías: 0 semanas, > 0 a < 12 semanas, 12 a < 24 semanas, 24 a < 36 semanas, \geq 36 semanas. Se repitió el análisis basándose en las definiciones de remisión principal y de apoyo.
- Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera recaída de GEPA, donde recaída se definió como cualquiera de los siguientes:
 - Vasculitis activa (BVAS > 0);
 - Síntomas y/o signos de asma activos con un empeoramiento correspondiente en la puntuación ACQ-6;
 - Enfermedad nasal y/o sinusal activa, con un empeoramiento correspondiente en al menos una de las preguntas de síntomas sino-nasales;

Dicha recaída debía causar cualquiera de los siguientes:

- Un aumento de la dosis del tratamiento con GCO hasta una dosis diaria total de prednisolona de 4 mg/día;
- un aumento de la dosis o adición de terapia inmunosupresora;
- Hospitalización relacionada con el empeoramiento de la GEPA.
- Basado en la dosis diaria media de GCO durante la semana 48 hasta la semana 52, se calcularon:
 - Proporción de pacientes en cada categoría: 0 mg; > 0 a ≤ 4 mg; > 4 a ≤ 7,5 mg y > 7,5 mg.
 - Proporción de pacientes con ≥ 50% de reducción respecto al valor basal
 - Proporción de pacientes con una reducción del 100% con respecto al valor basal
 - Proporción de pacientes con ≤ 4 mg en la dosis media diaria
- Proporción de pacientes que habían logrado algún “beneficio clínico” al cumplir alguno de los criterios siguientes, así como proporción de pacientes que habían logrado una “respuesta completa” cuando cumplieran todos los criterios siguientes:
 - Remisión (definida como BVAS = 0 y dosis de GCO ≤ 4 mg/día) en cualquier momento durante el periodo de tratamiento doble ciego.
 - Reducción ≥ 50% de la dosis media diaria de GCO durante las semanas 48 a 52
 - GEPA libre de recaídas durante el periodo de tratamiento doble ciego.
- Tasa de recaída anualizada.
- Escala de síntomas de asma (ACQ-6) y de calidad de vida relacionada con la salud (SF-36v2): se evaluaron como cambio respecto al valor basal durante el periodo de tratamiento doble ciego de 52 semanas.

Para la determinación del tamaño de la muestra y del margen de no inferioridad, se tuvieron en cuenta datos disponibles en la bibliografía. En el ensayo MIRRA (28), en el que se demostró la eficacia de mepolizumab en la GEPA, 22/68 pacientes (32%) tratados con mepolizumab alcanzaron la remisión, frente a 2/68 pacientes (3%) tratados con placebo. Sobre la base de las pruebas históricas anteriores, se asumió que tanto benralizumab como mepolizumab tienen una tasa de remisión del 32%; 140 pacientes proporcionan aproximadamente un 90% de potencia para demostrar no inferioridad con un margen de -25% en el nivel de significación del 5% bilateral (equivalente a un nivel de significación del 2,5% unilateral). Para que el estudio fuera positivo, el límite inferior del IC 95% para la diferencia entre benralizumab y mepolizumab debía ser superior al margen de no inferioridad del -25%. La superioridad de benralizumab se concluiría si el valor de p bilateral era <0,05 y la diferencia entre las tasas de remisión favorecía a benralizumab.

La validez externa del estudio se evaluó mediante una comparación indirecta con placebo. Asumiendo tasas de remisión del 32% para benralizumab y del 2,9% para placebo histórico, tamaños de muestra de 70 y 68 pacientes, respectivamente, proporcionan una potencia > 90% para demostrar que benralizumab tiene una tasa de remisión mejor que el placebo histórico con un alfa unilateral de 0,025. La potencia a un nivel de significación unilateral del 2,5% para la comparación de benralizumab con placebo histórico se evaluó con una prueba de dos muestras para proporciones binomiales utilizando una tasa de remisión del 3% para placebo.

Dado que no estuvo prevista ninguna corrección de multiplicidad para las pruebas de variables secundarias o para el análisis de subgrupos, los resultados de los IC 95% no permiten inferir efectos definitivos del tratamiento.

Se incluyeron 70 pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento (benralizumab y mepolizumab). Las características basales de los pacientes incluidos se presentan en la tabla A2 del anexo. Si bien la mayoría de las características de la enfermedad fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento, cabe destacar que hubo una marcada diferencia

en el número de pacientes con evidencia de vasculitis/inflamación en la biopsia al inicio del estudio (33 pacientes (47,1%) en el grupo de mepolizumab frente a 20 (28,6%) en el grupo de benralizumab). Asimismo, el valor máximo del recuento absoluto de eosinófilos al inicio del estudio para el grupo de mepolizumab es superior en comparación con el valor respectivo para el grupo de benralizumab: la mediana (rango) en los pacientes del brazo benralizumab fue de 240,0 células/ μ l [30-920] frente a 225,0 células/ μ l [0-3830] para mepolizumab.

Todos los pacientes tomaban prednisona o prednisolona al inicio del ensayo, con una dosis mediana (rango) de 10,0 (5,0-40,0) mg/día (con medianas (rango) de 10,0 (5,0-30,0) y 10,0 (7,5-40,0) en los brazos de benralizumab y mepolizumab, respectivamente). La proporción de pacientes que tomaba ≥ 12 mg/día era del 22,9%. El 35,7% de los pacientes recibía al menos un medicamento inmunosupresor al inicio del ensayo: el 20,0% de los pacientes recibió azatioprina, el 8,6%, metotrexato, el 5,0% micofenolato de mofetilo, el 1,4% micofenolato sódico y el 0,7% hidroxicloroquina.

Las tasas ajustadas de pacientes que alcanzaron remisión tanto en la semana 36 como en la 48 fueron del 57,7% y del 56,5% para benralizumab y mepolizumab, respectivamente, con una diferencia del 1,21% (IC 95%: -14,11; 16,53; $p=0,8773$) (ver tabla A3 en el anexo). Se demostró la no inferioridad de benralizumab frente a mepolizumab ya que el límite inferior del IC 95% está por encima del margen de no inferioridad preespecificado del -25%, pero benralizumab no demostró superioridad frente a mepolizumab ya que el valor de p fue mayor a 0,05. Asimismo, se realizó un análisis de sensibilidad de los resultados de la variable principal utilizando la población por protocolo (PP). Este análisis fue consistente con el análisis principal en la población ITT (diferencia de tasas ajustadas: -2,40 (IC 95%: -18,25; 13,45; $p=0,7663$).

Utilizando un método indirecto para compensar la ausencia de control con placebo en el ensayo MANDARA, se demostró que una proporción estadísticamente significativa de pacientes tratados con benralizumab alcanzó la remisión en las semanas 36 y 48 en comparación con el control histórico con placebo del estudio MIRRA: 57,1% vs. 2,9%; diferencia: 54,2% (IC 95%: 41,93-66,47); $p<0,0001$).

Un total de 61 (87,1%) y 55 pacientes (78,5%) de los grupos benralizumab y mepolizumab, respectivamente, alcanzaron la remisión en cualquier momento durante el periodo doble ciego. El 28,6% y el 25,7% de los pacientes de los brazos benralizumab y mepolizumab consiguieron una remisión mantenida de al menos 36 semanas (OR= 1,36; IC 95%: 0,75-2,48; p no significativa).

Se observaron recaídas en el 30 % de los pacientes en ambos grupos. La razón de tasas para el tiempo transcurrido hasta la primera recaída fue de HR=0,98 (IC 95 %: 0,53; 1,82; p no significativa) (ver figura A2 en el anexo). No se alcanzó la mediana de tiempo hasta la primera recaída en ninguno de los brazos del ensayo. La tasa anualizada de recaída fue de 0,50 para los pacientes que recibieron benralizumab frente a 0,49 para los pacientes que recibieron mepolizumab (razón de tasas de 1,03; IC 95 %: 0,56; 1,90; p no significativa). Los tipos de recaída fueron consistentes para los pacientes que recibieron benralizumab o mepolizumab. Las recaídas graves, que se investigaron como un subconjunto dentro del conjunto total de recaídas, ocurrieron en 3 pacientes del brazo mepolizumab y en ninguno del brazo benralizumab.

La dosis diaria media de GCO durante el ensayo se presenta en la figura A3 en el anexo. Se observó una reducción del 100 % en la dosis de GCO entre las semanas 48 a 52 en el 41,4 % de los pacientes que recibieron benralizumab en comparación con el 25,8 % de los que recibieron mepolizumab (diferencia 15,69%, IC 95 %: 0,67, 30,71, valor p nominal= 0,0406). El 84,3% de los pacientes tratados con benralizumab y el 73,9% de los tratados con mepolizumab consiguieron una reducción de al menos el 50% en la dosis de GCS entre las semanas 48 a 52 (diferencia 10,79%; IC 95%: -2,25;23,83; p no significativa).

Una proporción similar de pacientes alcanzó una dosis media diaria de GCO ≤ 4 mg/día en los dos grupos de tratamiento (48 pacientes [68,6%] en el grupo de benralizumab frente a 49 [70%] en el grupo de mepolizumab; OR=1,42 [IC 95%: 0,77-2,62; p no significativa]), y proporciones similares de pacientes alcanzaron dosis de GCO $\leq 7,5$ mg/día (63 pacientes [90,0%] en el grupo de benralizumab y 62 pacientes [88,6%] en el grupo de mepolizumab). Entre las semanas 48 y 52, la

dosis diaria media de glucocorticoides orales (GCO) fue de $2,98 \pm 3,76$ mg en el grupo de benralizumab y de $3,43 \pm 4,12$ mg en el grupo de mepolizumab (medianas de 1,2 (rango:0,0-16,6) mg y 3,0 (0,0-25,7) mg, respectivamente).

Las proporciones de pacientes que lograron “beneficio clínico” según la definición del protocolo anteriormente mencionada (cumplir al menos uno de los siguientes criterios: remisión (definida como BVAS = 0 y dosis de GCO \leq 4 mg/día) en cualquier momento durante el periodo doble ciego, reducción \geq 50% de la dosis media diaria de GCO durante las semanas 48 a 52, y/o GEPA libre de recaídas durante el periodo doble ciego) fueron elevadas y similares en ambos grupos de tratamiento (tasa ajustada en el brazo benralizumab 94,4% vs. 89,8% en el brazo mepolizumab; diferencia: 4,60% (IC 95%: -4,22; 13,41; p no significativa). Proporciones similares de pacientes en el grupo de benralizumab en comparación con el grupo de mepolizumab lograron una “respuesta completa” (definido en el ensayo como cumplir las tres condiciones mencionadas), con tasas ajustadas del 62,5% vs. 54,6%; diferencia: 7,90% (IC 95%: -7,32; 23,12); p no significativa).

La variación media de la puntuación del cuestionario de control del asma ACQ-6 desde el inicio fue de -0,57 puntos para benralizumab frente a -0,61 puntos para mepolizumab (diferencia: 0,05; IC 95 %: -0,18; 0,27; p no significativa). Proporciones similares de pacientes en los grupos de benralizumab y mepolizumab alcanzaron una respuesta ACQ-6 (definida como una disminución de la puntuación inicial de al menos -0,5 puntos) en las semanas 48 a 52 (41,8% y 48,0%, respectivamente, diferencia -6,16% (IC 95%: -18,52; 6,21; p no significativa).

Se observaron cambios similares en los brazos de tratamiento de benralizumab y mepolizumab desde el inicio a la semana 52 en las puntuaciones medias del componente de salud mental (MCS) de la escala SF-36v2 (1,13 y 2,19, respectivamente) y en las puntuaciones medias del componente de salud física (PCS) (0,29 y 2,45, respectivamente). Los porcentajes de pacientes que alcanzaron respuesta (según la definición de la escala SF-36v2(29)) en el componente de salud mental en la semana 52 fueron del 37,1% frente a 28,6% para benralizumab y mepolizumab, respectivamente (diferencia=6,43%; IC 95%: [-7,09, 19,96], p no significativa) y del 24,3% frente al 37,1%, respectivamente, en el componente de salud física (diferencia=-11,77% (IC 95%: [-26,21; 2,67], p no significativa).

Análisis de subgrupos

Se realizó un análisis de subgrupos teniendo en cuenta el índice de masa corporal (IMC) (≤ 30 kg/m² vs. > 30 kg/m²), el recuento de eosinófilos en sangre al inicio del ensayo (< 150 células/ μ l, ≥ 150 células/ μ l), el uso de GCO al inicio (< 12 mg/día vs. ≥ 12 mg/día), el sexo, el grupo de edad (≥ 18 a ≤ 65 años, > 65 años), la región geográfica (América del Norte, Japón, resto del mundo), el tiempo desde el diagnóstico de GEPA (≤ 4 años, > 4 años), el uso de terapia inmunosupresora al inicio (sí/no), la puntuación VDI basal (< 5 , ≥ 5), la raza (blanca, asiática, otra) y el estatus ANCA positivo (Sí [positivo histórico o en el cribado] / no).

Sólo se observó un valor p de interacción nominal $< 0,05$ (p nominal interacción= 0,0129) para el subgrupo de pacientes tratados con inmunosupresores al inicio del estudio. Sin embargo, los límites del IC95% del subgrupo de pacientes que no recibía inmunosupresores al inicio del estudio cruza el valor neutro, por lo que la diferencia hallada no puede ser confirmada ni refutada con la evidencia disponible. En cualquier caso, se ha de tener en cuenta que el análisis de subgrupos que se realizó fue tan solo exploratorio.

Seguridad(24)

El perfil de seguridad de benralizumab en pacientes con GEPA está respaldado principalmente por los datos del ensayo MANDARA. Los datos adicionales de los estudios pivotaes a largo plazo en poblaciones asmáticas proporcionan más información sobre el perfil de seguridad de benralizumab, en particular en lo que respecta al régimen de dosificación Q4W.

Durante el periodo doble ciego del ensayo MANDARA, el 90,0% de los pacientes tratados con benralizumab y el 95,7% de los tratados con mepolizumab notificaron al menos un evento adverso (EA), mientras que el 5,7% y el 12,9%, respectivamente, tuvo un EA grave y 2 (2,9%) pacientes en el grupo mepolizumab tuvieron un EA que llevó a la discontinuación. Por otra parte, en el periodo OLE, el 81,8% de los pacientes procedentes del brazo de benralizumab y el 91,9% de los pacientes procedentes del brazo de mepolizumab y que recibieron benralizumab durante el OLE notificaron al menos un EA, mientras que el 15,2% y el 21,0%, respectivamente, tuvo un EA grave, se produjo un EA con resultado de muerte en el grupo control, y 2 (3,0%) pacientes y 1 (1,6%) pacientes, respectivamente, tuvieron un EA que llevó a la discontinuación.

Los EA más frecuentes durante el periodo doble ciego del estudio MANDARA fueron COVID-19 (21,4% de los pacientes, frente al 27,1% en el grupo control), cefalea (17,1% vs. 15,7%) y artralgia (17,1% vs. 11,4%) en el grupo de benralizumab. En comparación, en el grupo de mepolizumab, los EA más comunes fueron COVID-19, cefalea y nasofaringitis (14,3% vs. 8,6%).

Se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la astenia (8,6% de los pacientes en el grupo de benralizumab frente a ningún paciente en el grupo de mepolizumab), el dolor abdominal y en las extremidades (ningún paciente en el brazo benralizumab y el 5,7% para mepolizumab). Sin embargo, estos eventos no fueron corregidos por multiplicidad y no es esperable que tengan relevancia clínica.

Durante el periodo doble ciego, se notificaron 4 eventos adversos graves (SAE, por sus siglas en inglés) en el grupo de benralizumab (COVID-19, bronquitis, síncope y neuropatía periférica) y 9 SAE en el grupo de mepolizumab (cáncer de próstata [2 acontecimientos], insuficiencia respiratoria aguda, colangitis, infiltración hepática eosinofílica, COVID-19, apendicitis, infección estreptocócica del tracto urinario e infección de herida). Durante el periodo doble ciego no se produjeron muertes en ninguno de los grupos de tratamiento. Todos los SAE, excepto uno, se consideraron como no relacionados con el tratamiento y la mayoría de los acontecimientos se resolvieron durante el periodo de tratamiento doble ciego.

Durante el periodo OLE, se notificaron 10 SAE en el grupo de benralizumab y 13 en el grupo de mepolizumab/benralizumab, respectivamente. Uno de los SAE (infección por *Clostridium difficile*) en el grupo de mepolizumab/benralizumab fue evaluado por el investigador como posiblemente relacionado con el tratamiento, 2 SAE llevaron a la interrupción del tratamiento, y la mayoría de los SAE se habían resuelto a fecha del corte de datos. Ocurrió una muerte por embolia pulmonar en el grupo de mepolizumab/benralizumab, dos meses después del tratamiento con benralizumab. Este evento fue evaluado por el investigador como no posiblemente relacionado con el tratamiento, pero teniendo en cuenta que la embolia pulmonar fue uno de los EA fatales reportados en los estudios de exacerbación de fase III de benralizumab, se cuestionó dicha evaluación teniendo en cuenta también las condiciones subyacentes del paciente, y en la actualidad, no se puede excluir claramente una relación causal entre la administración de benralizumab y la embolia pulmonar.

En el estudio MANDARA, durante el periodo de doble ciego, no se reportaron discontinuaciones en el grupo de benralizumab debido a EA, mientras que en el grupo de mepolizumab, dos pacientes experimentaron EA que llevaron a la discontinuación. Durante el OLE, se observaron discontinuaciones en tres pacientes: dos en pacientes que recibían benralizumab desde el periodo doble ciego, debido a GEPA, y uno en un paciente del grupo mepolizumab/benralizumab debido a una infección por *Clostridium difficile*.

En el periodo doble ciego del ensayo pivotal las reacciones en el lugar de la inyección se reportaron en el 15,7% de los pacientes tratados con benralizumab, en comparación con el 17,1% en el grupobenralizumab. Estas reacciones fueron de naturaleza transitoria y generalmente de intensidad leve o moderada. Todos los EA de reacción en el lugar de inyección se evaluaron como posiblemente relacionados con el tratamiento.

Las infecciones por helmintos y las neoplasias malignas se consideran EA de interés teniendo en cuenta el mecanismo de acción de benralizumab, mientras que los EA en el lugar de la inyección se pueden considerar relevantes dada la vía de administración.

Se observó un aumento en la frecuencia de los EA en el lugar de la inyección en el grupo de benralizumab en comparación con la frecuencia respectiva para la misma pauta de dosificación en los estudios de fase III de exacerbación del asma (15,7% frente a 3,2%). Este aumento podría explicarse por el incremento del número de administraciones. También se observó un aumento similar de la frecuencia en el grupo de mepolizumab en el estudio actual en comparación con el grupo de mepolizumab en el ensayo MIRRA (17,1% frente a 10%), que podría explicarse igualmente por el incremento en el número de administraciones.

No se detectaron infecciones por helmintos durante el ensayo pivotal. En cuanto a los EA por neoplasia maligna, durante el periodo doble ciego se informaron tres eventos de neoplasia maligna, de los cuales dos fueron eventos graves de cáncer de próstata en el grupo de mepolizumab que llevaron a la discontinuación del estudio, y un evento no grave de linfoma de zona marginal en el grupo de benralizumab. Durante el periodo OLE, se informaron dos eventos de neoplasia maligna en el grupo de benralizumab. Ninguno de los EA por neoplasia maligna se consideró como posiblemente relacionado con el tratamiento de estudio.

Se desarrolló una respuesta de anticuerpos antifármaco (ADA) en 6 (9 %) pacientes tratados con benralizumab durante el periodo doble ciego. Todas las respuestas ADA fueron inducidas por el tratamiento, siendo la mitad de los pacientes positivos para ADA de forma transitoria y la otra mitad, positivos de forma persistente. Se detectó actividad de anticuerpos neutralizantes en uno de los pacientes con ADA positivo de forma persistente. No se observó que la aparición de ADA causara ningún efecto consistente sobre la farmacocinética y la farmacodinamia, la eficacia o la seguridad del tratamiento con benralizumab.

Discusión

La eficacia de benralizumab asociado al tratamiento estándar en pacientes adultos con GEPA sin riesgo vital u orgánico se evaluó en el ensayo clínico MANDARA, un ensayo fase III de no inferioridad frente a mepolizumab más tratamiento estándar. En este ensayo, benralizumab ha demostrado ser no inferior a mepolizumab en la variable principal de tasa de remisión tanto en la semana 36 como en la 48, con una diferencia del 1,21% (IC 95%: -14,11; 16,53; $p=0,8773$). Sin embargo, no se demostró la superioridad frente a mepolizumab en esta variable.

Se obtuvieron resultados similares tanto para benralizumab como para mepolizumab en la evaluación de las variables secundarias. Sólo se notificaron diferencias numéricas a favor de benralizumab en la proporción de pacientes con reducción del 100 % en la dosis de GCO entre las semanas 48 a 52 (valor p nominal= 0,0406). No se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en cuanto al tiempo transcurrido hasta la primera recaída y la tasa anualizada de recaídas, entre otras variables.

El diseño del estudio se considera adecuado dadas las características de la enfermedad. La baja prevalencia de la GEPA justifica el escaso número de pacientes incluidos. Es de valorar especialmente que el ensayo pivotal consista en una comparación directa frente a mepolizumab, ya que la existencia de comparaciones directas entre opciones de tratamiento relevantes permite llevar a cabo un posicionamiento más ajustado en esta indicación. La determinación del margen de no inferioridad siguió los principios descritos en las directrices (30–32), ya que se escogió un margen de no inferioridad conservador teniendo en cuenta los resultados del ensayo pivotal de mepolizumab. Sin embargo, un diseño de análisis que contemplara la evaluación de la superioridad como hito más importante hubiera sido aún más esclarecedor. Asimismo, se incluyó una comparación frente a un control histórico de placebo ya que no habría sido ético incluir un brazo placebo en el ensayo existiendo un tratamiento activo y tratándose de una enfermedad grave(8). La duración de la fase de doble ciego del ensayo (52 semanas) podría haber limitado, en algunos pacientes, la disminución de la dosis de GCO a lo largo del ensayo, ya que en ocasiones se requieren pautas de reducción progresiva de dosis más

prolongadas que en otras vasculitis asociadas a ANCA por la aparición de exacerbaciones otorrinolaringológicas y de asma(17). No se realizaron estudios formales dosis-respuesta previos al estudio pivotal debido a la baja frecuencia de la GEPA. Partiendo de que la posología actualmente autorizada para benralizumab en el tratamiento del asma grave es de 30 mg administrados SC Q4W durante las 3 primeras dosis y cada 8 semanas (Q8W) a partir de entonces, la justificación de la pauta posológica Q4W se basó en la gravedad de la enfermedad, los datos de benralizumab de estudios de asma, y la aprobación de una dosis más alta de mepolizumab en GEPA (300 mg Q4W) en comparación con su dosis aprobada en asma (100 mg Q4W)(33,34). Por tanto, la decisión del titular de la autorización de comercialización (TAC) de utilizar el régimen Q4W no se basa en datos específicos de GEPA.

Entre las limitaciones del ensayo, se observaron desequilibrios en la carga de la enfermedad entre los grupos al inicio del estudio que podrían beneficiar al grupo de benralizumab: destacaron las diferencias en la existencia de vasculitis/inflamación en la biopsia (47,1% vs. 28,6% para mepolizumab y benralizumab, respectivamente) y en el valor máximo del recuento absoluto de eosinófilos al inicio del estudio (mediana [rango]) de 240,0 células/ μ l [30-920] frente a 225,0 células/ μ l [0-3830] para benralizumab y mepolizumab, respectivamente.

La validez externa puede considerarse adecuada, ya que la población incluida en el ensayo refleja la población de pacientes adultos con GEPA recurrente o refractaria sin riesgo vital u orgánico. No obstante, se excluyeron los pacientes con GEPA con riesgo vital u orgánico, por lo que se desconoce si benralizumab es eficaz en el control de la enfermedad en estos pacientes.

El análisis primario se realizó en la población ITT, mientras que se realizó un análisis de sensibilidad en la población PP para añadir robustez a los resultados obtenidos. Se ha de considerar que el análisis en la población ITT es, en general, más conservador en los ensayos de no inferioridad (35).

El mantenimiento de la remisión es un objetivo de tratamiento relevante en GEPA, así como la disminución en la dosis de GCO. A este respecto, la tasa ajustada de pacientes tratados con benralizumab que lograron remisión durante el ensayo pivotal fue no inferior a la de los pacientes tratados con mepolizumab, si bien no se demostró superioridad frente a mepolizumab. Además, en torno a un tercio de los pacientes de ambos brazos de tratamientos alcanzaron remisión mantenida de al menos 36 semanas. Asimismo, la tasa de pacientes que consiguieron reducir al 100% las dosis de GCO durante el tratamiento con benralizumab fue del 41,4 % de los pacientes (con una diferencia del 15,69%, nominalmente significativa, frente a mepolizumab), y en la mayor parte de los pacientes (84,3%) se consiguió una reducción de al menos el 50% en la dosis de GCO, si bien en este caso la diferencia de tasas frente a mepolizumab no fue estadísticamente significativa.

Otro objetivo de tratamiento crucial en la GEPA es la disminución de las recaídas de la enfermedad. En el ensayo pivotal MANDARA, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre benralizumab y mepolizumab ni en las tasas de recaída crudas ni anualizadas, ni el tiempo hasta la primera recaída. Por tanto, según la evidencia disponible ambos fármacos consiguen controlar la aparición de recaídas de forma similar.

Tanto las tasas de remisión en cualquier momento del periodo doble ciego como las tasas de remisión mantenida de al menos 36 semanas fueron similares entre ambos brazos de tratamiento, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Por tanto, desde un punto de vista de beneficio clínico, no se puede concluir que ninguno de los dos fármacos aporte más al control de la enfermedad en este sentido.

El análisis del control del asma según el cuestionario ACQ-6 puso de manifiesto que los pacientes tratados con benralizumab tuvieron mejoras en las puntuaciones medias y el 41,8% alcanzó la diferencia mínima clínicamente relevante (-0,5 puntos), unos resultados relevantes en los pacientes con GEPA, donde el control del asma es generalmente inadecuado. Las diferencias frente a mepolizumab en cuanto a las puntuaciones ACQ-6 no fueron estadísticamente significativas, por lo que, según los resultados del ensayo MANDARA, el control de los síntomas asma en pacientes con GEPA sería similar con ambos medicamentos.

En el ensayo pivotal, se definió una variable compuesta de “beneficio clínico” que incluía a aquellos pacientes que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios: remisión, reducción $\geq 50\%$ de la dosis media diaria de GCO durante las semanas 48 a 52, y/o GEPA libre de recaídas durante el periodo de tratamiento doble ciego. También se definió como pacientes con “respuesta completa” a aquellos que cumplían las 3 condiciones. Si bien esta definición de “beneficio clínico” es propia del ensayo, se puede considerar suficientemente relevante desde un punto de vista clínico dadas las características de la enfermedad(36). Los porcentajes de pacientes con “beneficio clínico” y con “respuesta completa” fueron elevados y similares en ambos brazos de tratamiento, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con benralizumab y mepolizumab. Por tanto, ambos tratamientos supondrían un beneficio clínicamente relevante para los pacientes con GEPA, y la diferencia entre ellos en cuanto a “beneficio clínico” según la definición utilizada en el ensayo no sería relevante.

Asimismo, los resultados de la escala de calidad de vida SF-36v2 mostraron que un 37,1% y un 24,3% de los pacientes tratados con benralizumab alcanzaron una respuesta en el componente de salud mental y en el componente de salud física de esta escala, respectivamente. La demostración de una mejora en este sentido en parte de la población tratada con benralizumab es relevante, ya que los pacientes con GEPA tienen una calidad de vida inferior a la de la población general(23). Por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre benralizumab y mepolizumab para ninguno de dichos componentes, por lo que, según estos resultados, ninguno de los dos conseguiría una mejora relevante frente al otro en cuanto a calidad de vida.

Para la inducción de la remisión de la GEPA sin riesgo orgánico o vital, se recomienda el tratamiento con glucocorticoides (GC) en los casos de nueva aparición o tras una recaída, y mepolizumab junto con GC en las recaídas y situaciones refractarias. Para el mantenimiento de la remisión, en los pacientes sin riesgo orgánico o vital en el momento de la recaída, el tratamiento de elección sería mepolizumab, y los inmunosupresores orales (azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo) y rituximab se utilizarían en caso de ineficacia o mala tolerancia a mepolizumab (7). Las principales guías clínicas no incorporan, por el momento, recomendaciones de uso para benralizumab en esta indicación. A fecha de elaboración de este informe, mepolizumab y benralizumab son los únicos medicamentos biológicos autorizados en la UE para el tratamiento de esta enfermedad.

En concreto, mepolizumab dispone de autorización de comercialización como tratamiento adicional en pacientes a partir de los 6 años con GEPA recurrente-remitente o refractaria (24,33,34). La eficacia de mepolizumab asociado al tratamiento estándar en pacientes adultos con GEPA no grave recurrente-remitente o refractaria ha sido evaluada en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, el ensayo MEA115921, en el que los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir 300 mg de mepolizumab (N = 68) o placebo (N = 68) una vez cada cuatro semanas por vía SC durante las 52 semanas del periodo de tratamiento, y en donde se ha demostrado, frente a placebo más tratamiento estándar, una mejora estadística significativa en la remisión y recaídas, así como una reducción en la necesidad de tratamiento con GCO y una mejora en el control del asma de estos pacientes(24,37). La dosis de mepolizumab para adultos se fijó en 300 mg Q4W. Como enfermedad rara, no se consideró factible realizar estudios de búsqueda de dosis en pacientes con GEPA antes del estudio pivotal. Por otra parte, la posología de mepolizumab en niños y adolescentes de 6 a 17 años se basó, en el momento de la evaluación europea de la extensión de indicación al tratamiento de la GEPA, en datos de modelos y simulación, lo cual se consideró aceptable al tratarse de una enfermedad extremadamente rara en población pediátrica (24).

El ensayo presentaba dos variables coprimarias de eficacia. La primera fue la duración total acumulada de remisión, definida como un BVAS= 0 y necesidad de una dosis de prednisona/prednisona ≤ 4 mg/día durante el periodo de 52 semanas. Esta variable se recopiló como las proporciones de participantes que tuvieron remisión durante los siguientes periodos: 0 semanas, de >0 a <12 semanas, de 12 a <24 semanas, de 24 a <36 semanas y ≥ 36 semanas. La segunda variable coprimaria fue la proporción de pacientes en remisión (BVAS = 0 y GCO ≤ 4 mg/día) tanto en la semana 36, como en la semana 48 de tratamiento.

El estudio incluyó a una población heterogénea, ya que se incluyeron pacientes con recaídas recientes o sólo con antecedentes de recaídas o de enfermedad refractaria. Se requirió que todos los pacientes tuvieran asma y eosinofilia, más al menos dos características adicionales de GEPA. No se estudió mepolizumab en pacientes con manifestaciones de GEPA que puedan comprometer los órganos o ser potencialmente mortales.

Ambos criterios coprimarios de eficacia resultaron estadísticamente significativos a favor de mepolizumab, con un tiempo de remisión acumulado mayor a las 24 semanas (diferencia: 25,0% (IC95%: 13,6%; 36,4; $p < 0,001$), y una mayor proporción de pacientes en remisión, tanto en la semana 36 como en la semana 48, en comparación con el placebo (diferencia: 29,4% (IC95%: 17,6%; 41,2%; $p < 0,001$).

Mepolizumab, además, se asoció con una menor frecuencia de recaídas en comparación con el placebo (56% vs. 82%, respectivamente), lo que permitió reducciones en la dosis de GCO. También mejoró el control del asma (cuestionario ACQ-6) en los pacientes con GEPA (diferencia de medias: -0,30 (IC 95%: -0,55;- 0,04); $p < 0,024$). La diferencia mínima clínicamente relevante en esta escala se alcanzó en diferentes periodos de corte, aunque no en la medición final del estudio.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre mepolizumab y placebo al analizar el VDI, posiblemente por una falta de seguimiento a largo plazo. Por tanto, con los datos disponibles, no se puede concluir que el tratamiento con mepolizumab prevenga el desarrollo de daño orgánico o mejore la supervivencia (38). Es importante mencionar que un porcentaje significativo de pacientes (47%) del grupo de mepolizumab no logró la remisión durante el tratamiento. Además, sólo el 13% de los pacientes presentó remisión a largo plazo (≥ 36 semanas). Por otro lado, el estudio excluyó a pacientes con GEPA que presentaron compromiso orgánico o potencialmente mortal en los 3 meses anteriores a la selección.

Respecto a la seguridad, los EA presentados en general eran esperables con la patología a estudio o ya habían sido observados en otros ensayos clínicos de mepolizumab en otras indicaciones. En el estudio pivotal se reportaron SAE con menos frecuencia en el grupo tratado con mepolizumab que en el grupo tratado con placebo. Los más frecuentes fueron asma, gripe y neumonía. En relación con los eventos cardiovasculares, se produjeron más alteraciones cardíacas en el grupo tratado con placebo (6,9%) que en el grupo de mepolizumab (4,6%).

Por otra parte, la indicación pediátrica para pacientes de 6 a 17 años está respaldada por una estrategia de extrapolación completa. No obstante, debido a las aparentes diferencias en el curso de la enfermedad en los niños en comparación a los adultos.

Por lo tanto, mepolizumab, añadido al tratamiento habitual con GCO (y con inmunosupresores, en los pacientes que lo requieran, exceptuando ciclofosfamida) puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes adultos y pediátricos a partir de 6 años de edad con GEPA recurrente-remitente o refractaria no grave (7,17,38).

Se ha investigado el tratamiento de la GEPA con otros medicamentos biológicos. En Europa, rituximab ha sido aprobado para el tratamiento de la GPA y PAM en combinación con glucocorticoides(20). Se ha realizado un estudio de fase III que compara rituximab con ciclofosfamida en la inducción de la remisión de GEPA (estudio REOVAS(39)) y otro estudio que compara rituximab comparado con azatioprina en el mantenimiento de la remisión en pacientes recién diagnosticados o que hayan tenido una recaída (estudio MAINRITSEG (40)), pero no se dispone de los resultados finales de ninguno de ellos. Un estudio observacional mostró que omalizumab (anticuerpo anti IgE), junto con corticosteroides, también podría controlar los síntomas del asma en pacientes con GEPA (41), pero en otro estudio observacional en pacientes con GEPA, las tasas de remisión y de respuesta parcial fueron del 15% y del 33%, respectivamente, y los fallos del tratamiento, un 48% (42). A falta de evidencia de mayor calidad en pacientes con GEPA, no se puede considerar a omalizumab una opción estándar de tratamiento en esta indicación. Sólo se dispone de los resultados de un ensayo fase II (43) que investiga la eficacia y seguridad de reslizumab, otro anticuerpo monoclonal anti-IL5, en la GEPA. En este estudio, en el que se incluyeron 10 pacientes con GEPA, el tratamiento con reslizumab produjo una reducción estadísticamente

significativa de los corticosteroides orales diarios. De los 10 sujetos, 3 experimentaron una exacerbación de la GEPA durante el tratamiento, y uno tuvo un EA grave que requirió la retirada del estudio. Por lo tanto, son necesarios más datos al respecto, y actualmente tampoco podemos considerar reslizumab como una opción de tratamiento en la GEPA.

Al inicio del estudio, aproximadamente un tercio de los pacientes recibían un medicamento inmunosupresor (principalmente azatioprina, metotrexato o micofenolato de mofetilo), además de GCO, para el manejo de la GEPA. Como se ha expuesto anteriormente, en el mantenimiento de la remisión en GEPA sin riesgo vital u orgánico recurrente o refractaria, las principales guías clínicas recomiendan priorizar el uso de mepolizumab para el mantenimiento de la remisión frente a los inmunosupresores orales (azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo) y rituximab, que se utilizarían en caso de ineficacia o mala tolerancia a mepolizumab. Por otra parte, en la inducción de la remisión de la GEPA sin riesgo orgánico o vital, se recomienda el uso de mepolizumab. En un ensayo clínico (44), la adición de AZA a la inducción de GC no demostró prevenir las recaídas ni reducir el uso de GC, y la evidencia es aún más escasa para el uso del resto de inmunosupresores, incluyendo RTX, y solo se plantearía el uso de éstos últimos de forma individualizada si se considerara necesario disminuir la administración de GC. Por tanto, estos inmunosupresores serían, a día de hoy y en nuestro entorno, opciones de tratamiento que estarían a un segundo nivel respecto de mepolizumab en el tratamiento de la GEPA y por tanto no se pueden considerar como comparadores en igualdad de condiciones con benralizumab (7,17,44,45).

Se ha de tener en cuenta también que, si bien tanto benralizumab como mepolizumab se administran cada 4 semanas, las formas farmacéuticas comercializadas en España a fecha de redacción de este informe (ver tabla A1 en el anexo) no permiten, en el caso de mepolizumab, la administración de la dosis recomendada en adultos (300 mg) mediante una única inyección, sino en tres, mientras que esto no ocurre en el caso de benralizumab, que se puede administrar en una única inyección. Teóricamente, esto puede suponer una ventaja para benralizumab, si bien no se dispone de datos que respalden este planteamiento en pacientes con GEPA. Se desconoce si en un futuro se dispondrá de una forma farmacéutica de mepolizumab que permita la administración de la dosis recomendada en adultos con GEPA en una sola inyección.

Conclusión

En el estudio MANDARA se estudió la eficacia y seguridad de benralizumab en comparación con mepolizumab en el tratamiento de la granulomatosis eosinofílica con poliangéitís, en concreto en una población de pacientes adultos con esta enfermedad de la que se excluyó a aquellos con riesgo orgánico o vital según los criterios EULAR-ERA/EDTA. Basándose en el análisis de la variable principal, se demostró la no inferioridad de benralizumab frente a mepolizumab, ya que se superó el margen clínico de no inferioridad preespecificado para la diferencia en la tasa de remisión tanto en la semana 36 como en la semana 48. Sin embargo, benralizumab no demostró superioridad frente a mepolizumab.

Asimismo, no existen diferencias estadísticamente significativas entre benralizumab y mepolizumab en variables de relevancia clínica como el tiempo hasta recaída, ni calidad de vida, o control del asma según las escalas utilizadas en el ensayo pivotal, entre otras. Por su parte, las diferencias numéricas a favor de benralizumab en el porcentaje de pacientes que conseguían reducción de GCO del 100% durante las semanas 48 a 52 entre ambos brazos de tratamiento, solamente fueron nominalmente significativas por el diseño estadístico del ensayo.

Los datos de seguridad del ensayo MANDARA demostraron un perfil de seguridad que, en general, coincide con el ya conocido para este medicamento en el asma. Los EA más frecuentes en el brazo de benralizumab fueron COVID-19, cefalea y artralgia. Las reacciones en el lugar de la inyección se reportaron en porcentajes similares en ambos brazos de tratamiento. Se produjo una muerte por embolia pulmonar durante el periodo OLE en el grupo de mepolizumab/benralizumab. Dado que dicho EA con resultado mortal se reportó también en los ensayos de benralizumab en asma, en la actualidad, no se puede excluir claramente una relación causal entre la administración de benralizumab y la embolia pulmonar.

Dados los resultados anteriores, benralizumab es una alternativa de tratamiento adicional en pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis recurrente o refractaria, al mismo nivel que mepolizumab. Ninguno de los dos medicamentos se ha estudiado en pacientes con manifestaciones de granulomatosis eosinofílica con poliangéitis potencialmente mortales o de daño orgánico, por lo que los pacientes que presenten dichas características no son candidatos para iniciar estos tratamientos. A fecha de redacción de este informe, benralizumab no dispone de autorización de comercialización en población pediátrica, siendo mepolizumab de elección en esta población.

El tratamiento con benralizumab o con mepolizumab se planteará de forma adicional a un esquema de tratamiento que incluya un tratamiento de base con glucocorticoides orales (y con inmunosupresores en los pacientes que lo requieran, exceptuando ciclofosfamida, que no ha sido incluido en los ensayos pivotaes de ambos medicamentos).

Para la elección entre las diferentes opciones de tratamiento, se podrán tener en cuenta aspectos como el grado de afectación de cada órgano, el perfil de eventos adversos, las comorbilidades del paciente, la conveniencia en la administración y los tratamientos previos para la granulomatosis eosinofílica con poliangéitis.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorio titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Sociedad Española de Reumatología (SER), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Federación Española de Asociaciones de Pacientes Alérgicos y Enfermedades Respiratorias (FENAER) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo (24)

Figura A1. Esquema del ensayo MANDARA.

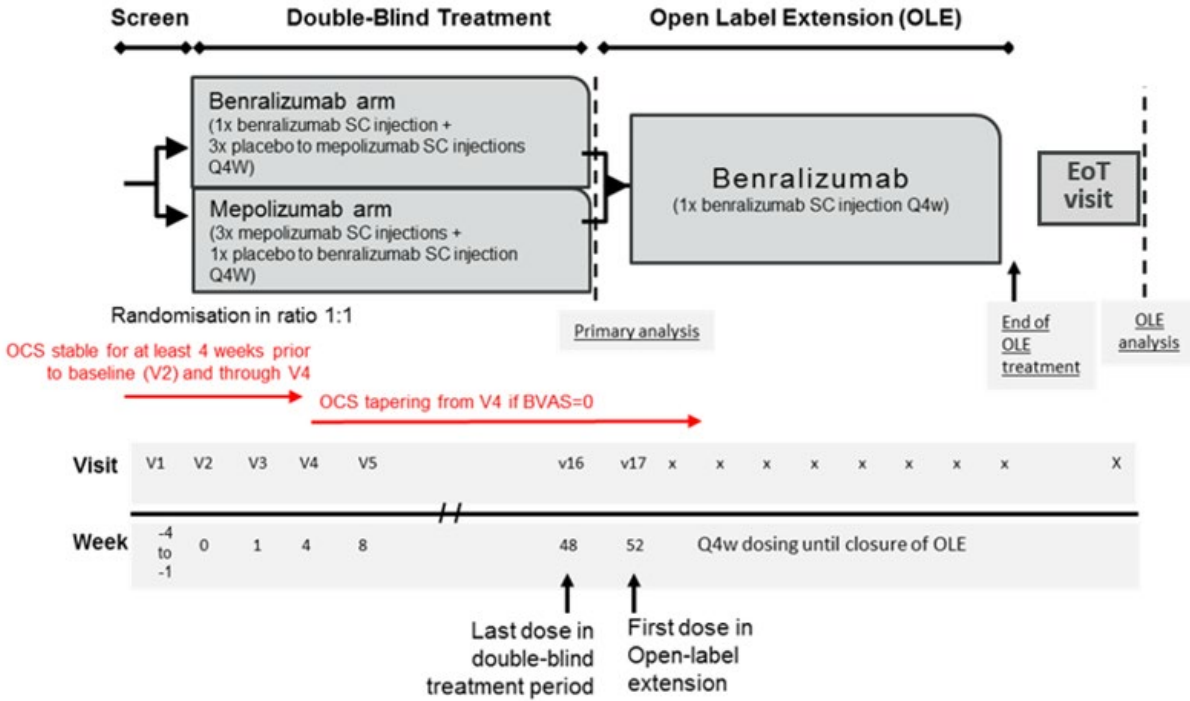
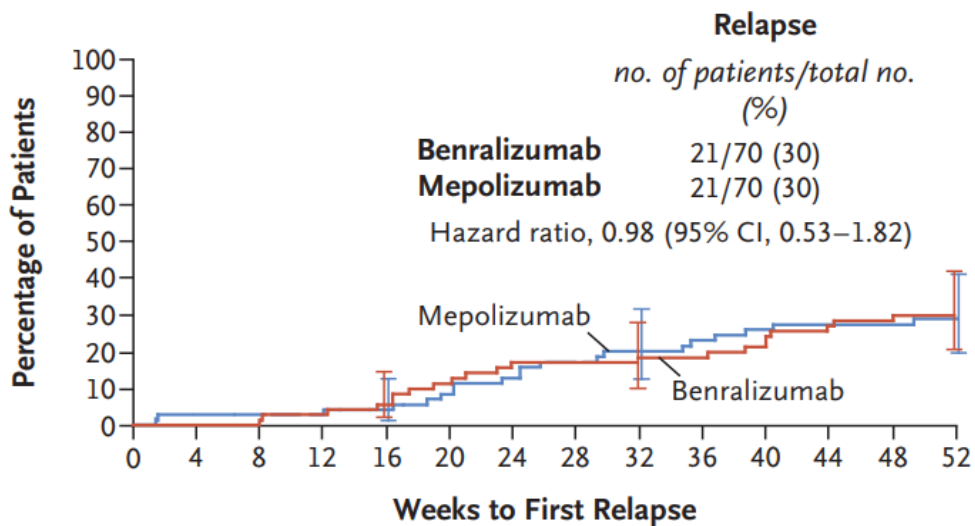


Figura A2. Distribución Kaplan Meier del tiempo hasta la primera recaída(26)



No. at Risk

Benralizumab	70	70	68	66	62	58	58	58	57	55	51	50	41
Mepolizumab	68	68	66	66	63	60	57	54	52	50	49	49	38

Figura A3. Dosis diaria media de GCO durante el ensayo MANDARA.

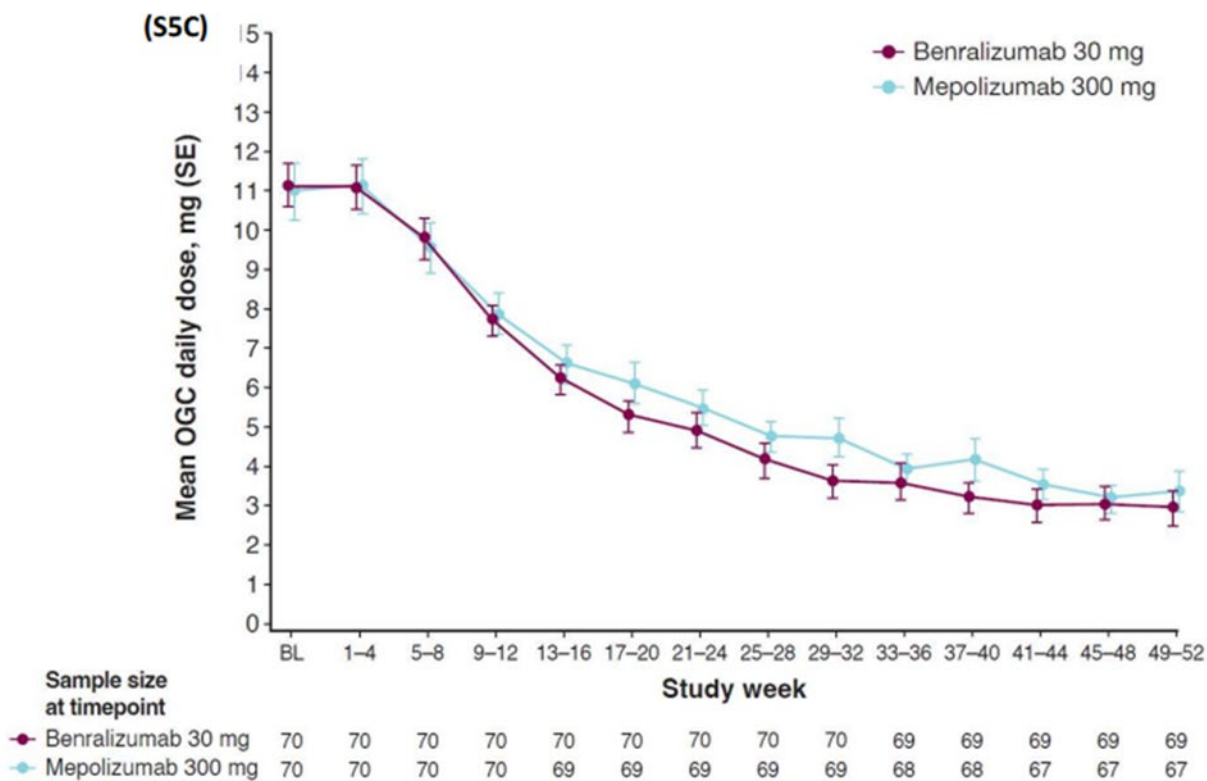


Fig S5. (A) The Proportion of Patients with Reduction from Baseline in the Average Daily Oral Glucocorticoid Dose During Weeks 48 through 52, (B) Average Daily Dose of Prednisolone/Prednisone During Week 48 Through Week 52, and (C) Mean Average Daily OGC Dose by Time.



Tabla A1. Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento

Nombre	Benralizumab(25)	Mepolizumab(33,34)
Presentación	<p>Solución inyectable en pluma precargada 30 mg</p> <p>Solución inyectable en jeringa precargada 30 mg</p>	<p>Polvo para solución inyectable 100 mg</p> <p>Solución inyectable en pluma precargada 100 mg</p> <p>Solución inyectable en jeringa precargada 100 mg y 40 mg</p>
Posología	<p>30 mg por vía SC cada 4 semanas</p>	<p>Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad:</p> <p>300 mg por vía SC cada 4 semanas.</p> <p>Niños de 6 a 11 años de edad que pesan ≥ 40 kg:</p> <p>200 mg por vía SC cada 4 semanas.</p> <p>Niños de 6 a 11 años de edad que pesan < 40 kg:</p> <p>100 mg por vía SC cada 4 semanas.</p>
Indicación aprobada en FT o no	<p>Sí. Tratamiento adicional en pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica con poliangéitís recurrente o refractaria</p>	<p>Sí. Tratamiento adicional en pacientes a partir de los 6 años con granulomatosis eosinofílica con poliangéitís (GEPA) recurrente-remiteinte o refractaria.</p>
Eventos adversos	<p>Frecuentes: cefalea, reacciones de hipersensibilidad, faringitis, fiebre, reacción en el lugar de inyección</p>	<p>Muy frecuentes: dolor de cabeza</p> <p>Frecuentes: infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto urinario, dolor de espalda, artralgia, reacciones de hipersensibilidad (reacción alérgica sistémica), reacciones relacionadas con la administración (sistémicas no alérgicas), reacciones en el lugar de la inyección, pirexia, congestión nasal, dolor en la zona superior del abdomen, eczema</p>

<p>Conveniencia*</p>	<p>Puede autoadministrarse (o ser administrado por un cuidador) tras un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea y formación en signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad en aquellos pacientes sin antecedentes conocidos de anafilaxia.</p> <p>Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Fasenra se puede conservar a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un máximo de 14 días. Tras ser retirado de la nevera, Fasenra se debe usar en 14 días o desecharse. Conservar en el envase original para proteger de la luz. No congelar. No agitar. No exponer al calor.</p>	<p>Las presentaciones en pluma y jeringa precargada pueden ser autoadministradas por el paciente (a partir de 12 años) o administrado por un cuidador si el profesional sanitario determina que es apropiado y si el paciente o cuidador han sido entrenados en la técnica de inyección. Conservar en nevera (entre 2 °C - 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Si es necesario, la pluma y la(s) jeringa(s) precargadas pueden ser retiradas de la nevera y conservadas en el envase sin abrir hasta un máximo de 7 días a temperatura ambiente (por debajo de 30 °C) y protegidas de la luz. Se debe desechar el envase si se deja fuera de la nevera más de 7 días.</p> <p>La pluma o la(s) jeringa(s) precargadas se deben administrar en las siguientes 8 horas tras la apertura del envase. Se debe desechar el envase si no se administra en las siguientes 8 horas.</p> <p>Vial reconstituido: Se ha demostrado que la estabilidad química y física del medicamento reconstituido es de 8 horas cuando se almacena por debajo de 30°C. Desde un punto de vista microbiológico, y a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar inmediatamente.</p> <p>La posología recomendada para adultos (300 mg) ha de administrarse en 3 inyecciones si se utilizan las formas farmacéuticas de jeringa precargada o pluma precargada, pues estas son de 100 mg.</p>
-----------------------------	--	--

Se incluye en la tabla la opción de tratamiento con más similitudes con benralizumab. Otros medicamentos se utilizan en la GEPA, generalmente tras una valoración individualizada o tras fracaso o intolerancia a mepolizumab. Se incluye un extracto de los EA incluidos en FT de cada medicamento. Para ver el perfil completo de EA, acudir a FT. Debido a que disponen de indicación para múltiples patologías, los EA o sus frecuencias pueden no ser representativos del uso en esta indicación.



Tabla A2. Características basales de los pacientes incluidos en el ensayo MANDARA

Características basales de los pacientes incluidos en el ensayo MANDARA			
Característica	Benralizumab (N = 70)	Mepolizumab (N = 70)	Total (N = 140)
Edad — años (media±SD)	52,0±13,9	52,7±14,4	52,3±14,1
Mediana (rango)	55,0 (20–76)	55,0 (19–79)	55,0 (19–79)
Sexo femenino — n (%)	45 (64)	39 (56)	84 (60)
Región — n (%)			
América del Norte	16 (23)	16 (23)	32 (23)
Japón	4 (6)	4 (6)	8 (6)
Resto del mundo	50 (71)	50 (71)	100 (71)
Tipo de enfermedad GEPA — n (%)			
Recurrente	45 (64)	48 (69)	93 (66)
Refractaria	42 (60)	42 (60)	84 (60)
Recurrente y refractaria	18 (26)	20 (29)	38 (27)
Tiempo desde el diagnóstico de GEPA — años (media±SD)	5,39±5,38	4,93±5,92	5,16±5,64
Rango	0,6–24,0	0,1–38,0	0,1–38,0
Estado ANCA positivo — n (%)			

En el cribado	7 (10)	7 (10)	14 (10)
En el cribado o histórico	18 (26)	22 (31)	40 (29)
Recuento de eosinófilos en sangre (células/μl) (media\pmSD)	306,0 \pm 225,0	384,9 \pm 563,6	345,4 \pm 429,4
Mediana (rango)	240 (30–920)	225 (0–3830)	230 (0–3830)
Características de la enfermedad GEPA — n (%)			
Asma	70 (100)	70 (100)	140 (100)
Eosinofilia en sangre	70 (100)	70 (100)	140 (100)
Evidencia de biopsia de vasculitis eosinofílica	20 (29)	33 (47)	53 (38)
Neuropatía	38 (54)	45 (64)	83 (59)
Infiltrados pulmonares no fijos	49 (70)	43 (61)	92 (66)
Anormalidad sinonasal	63 (90)	66 (94)	129 (92)
Cardiomiopatía	17 (24)	13 (19)	30 (21)
Glomerulonefritis	4 (6)	2 (3)	6 (4)
Púrpura palpable	7 (10)	10 (14)	17 (12)
Dosis de glucocorticoide oral — mg/día (media\pmSD)	11,09 \pm 4,58	10,95 \pm 5,88	11,02 \pm 5,25
Mediana (rango)	10,0 (5,0–30,0)	10,0 (7,5–40,0)	10,0 (5,0–40,0)
Estrato de dosis de glucocorticoide oral — n (%)			
\geq 12 mg/día	18 (26)	14 (20)	32 (23)

<12 mg/día	52 (74)	56 (80)	108 (77)
Terapia inmunosupresora oral — n (%)	26 (37)	24 (34)	50 (36)
Azatioprina	15 (21)	13 (19)	28 (20)
Metotrexato	7 (10)	5 (7)	12 (9)
Micofenolato mofetilo	4 (6)	3 (4)	7 (5)
Metotrexato	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Hidroxicloroquina	0	1 (1)	1 (1)
BVAS (media±SD)	2,3±3,5	1,9±2,9	2,1±3,2
BVAS >0 — n (%)	34 (49)	33 (47)	67 (48)
Puntuación VDI (media±SD)	4,0±1,8	4,0±1,8	4,0±1,8
Puntuación VDI ≥5 — n (%)	23 (33)	21 (30)	44 (31)
FEV1 pre-broncodilatador — litros (media±SD)	2,520±0,925	2,622±0,873	2,570±0,898

Tabla A3. Resultados de eficacia del ensayo MANDARA.

Resultados de eficacia del ensayo MANDARA				
Variable evaluada en el estudio	Benralizumab (n=70)*	Mepolizumab (n=70)*	Diferencia (IC 95%)**	p
Variable principal Proporción de pacientes que alcanzan remisión (BVAS = 0 y dosis GCO ≤ 4 mg/día) en las semanas 36 y 48	40 (57,1%) Tasa ajustada: 57,7% [‡]	40 (57,1%) Tasa ajustada: 56,5% [‡]	Diferencia de tasas ajustadas: 1,21 % (-14,11%; 16,53%)	p [‡] = 0,8773
Variable de soporte Proporción de pacientes que alcanzan remisión según la definición alternativa del ensayo (BVAS = 0 y dosis GCO ≤ 7,5 mg/día) en las semanas 36 y 48	55 (78,6%) Tasa ajustada: 79,0% [‡]	52 (74,3%) Tasa ajustada: 73,6% [‡]	Diferencia de tasas ajustadas: 5,44% (-7,46%;18,34%)	p [‡] = 0,4085
Duración acumulada total de la remisión				
>0 semanas (remisión en algún momento del periodo doble ciego del ensayo)	61 (87,1%)	55 (78,5%)	-	-
≥ 36 semanas	28,6%	25,7%	OR= 1,36 (0,75; 2,48)	NS
Tiempo hasta la primera recaída				
Sujetos con recaída	21 (30,0%)	21 (30,0%)	-	-

N (%)				
Primer cuartil de tiempo hasta la primera recaída	40,43 (IC95%: 23,14; NA)	38,57 (IC95%: 24,14; NA)	-	-
Mediana de tiempo hasta la primera recaída	NA (IC95%: NA; NA)	NA (IC95%: NA; NA)	HR: 0,98 (IC95%: 0,53; 1,82)	-
Reducción del uso de GCO				
Porcentaje de pacientes con reducción de GCO del 100% durante las semanas 48 a 52	29 (41,4%)	18 (25,7%)	15,69 (0,67; 30,71)	P nominal [¶] <0,0406
Porcentaje de pacientes con reducción de GCO del 50% durante las semanas 48 a 52	59 (84,3%)	52 (73,9%)	10,79 (-2,25; 23,83)	NS
Porcentaje de sujetos con dosis diaria media de prednisona/prednisolona durante las semanas 48 a 52				
0 mg	29 (41,4%)	19 (27,1%)	-	-
> 0 a ≤ 4,0 mg	19 (27,1%)	30 (42,9%)	-	-
> 4,0 a ≤ 7,5 mg	15 (21,4%)	13 (18,6%)	-	-
> 7,5 mg	7 (10,0%)	8 (11,4%)	-	-
Cambio medio en las puntuaciones de la escala ACQ-6 (control del asma):				
Cambio medio en las puntuaciones de la escala ACQ-6:	-0,57	-0,61	0,05 (-0,18; 0,27)	NS

Respondedores ACQ-6 (disminución de al menos -0,5 puntos desde la puntuación basal), semanas 48 a 52	41,8%	48,0%	-6,16% (-18,52; 6,21)	NS
Cambio en las puntuaciones medias de la escala SF-36v2 (calidad de vida):				
Dominio mental	1,13	2,19	-	-
Respuesta en dominio mental en semana 52	37,1%	28,6%	6,43% (-7,09; 19,96)	NS
Dominio físico	0,29	2,45	-	-
Respuesta en dominio físico en semana 52	24,3%	37,1%	-11.77% (-26,21; 2,67)	NS

NS= No significativo. ¶Para la variable principal, la diferencia absoluta en las tasas de remisión se evaluó mediante un modelo de regresión logística ajustado por brazo de tratamiento, dosis basal de prednisona, BVAS basal y región. p bilateral. £ p no significativa para superioridad. ¶¶ Dado que no se realizaron ajustes por multiplicidad, los resultados de las variables secundarias son únicamente nominales.

Referencias

1. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Calvo Alén J, Cuadrado Lozano MJ, Freire González M, Martínez-Taboada VM, Muñoz Fernández S, et al., editors. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Reumatología (SER); 2014.
2. Healy B, Bibby S, Steele R, Weatherall M, Nelson H, Beasley R. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):571-576.e1-6.
3. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2926-35.
4. Papo M, Sinico RA, Teixeira V, Venhoff N, Urban ML, Iudici M, et al. Significance of PR3-ANCA positivity in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Rheumatology*. 2021 Sep 1;60(9):4355-60.
5. Puéchal X, Iudici M, Pagnoux C, Cohen P, Hamidou M, Aouba A, et al. Comparative study of granulomatosis with polyangiitis subsets according to ANCA status: data from the French Vasculitis Study Group Registry. *RMD Open*. 2022 Mar;8(1):e002160.
6. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jun;19(6):378-93.
7. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1366-83.
8. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report Fasenera (benralizumab) (Procedure No. EMEA/H/C/004433/II/0052) (EMA/598631/2024) [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/fasenera-h-c-004433-ii-0052-epar-assessment-report-variation_en.pdf
9. Orphanet: Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis [Internet]. Available from: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/183>
10. Romero-Gómez C, Aguilar-García JA, García-de-Lucas MD, Cotos-Canca R, Olalla-Sierra J, García-Alegoría JJ, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 Suppl 89):S-11-18.
11. Alcobendas Rueda RM, Remesal Camba A, Fernández Fraga P. Vasculitis asociadas a ANCA positivo. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2020;2:239-48.
12. Razenberg FGEM, Heynens JWCM, Jan de Vries G, Duijts L, de Jongste JC, de Blic J, et al. Clinical presentation of Churg-Strauss syndrome in children: A 12-year-old-boy with ANCA-negative Churg-Strauss syndrome. *Respir Med Case Rep*. 2012;7:4-7.
13. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11.
14. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):309-14.
15. Matucci A, Nencini F, Maggi E, Vultaggio A. Systemic hypereosinophilic syndromes: when autoimmunity is Th2 mediated. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr;20(2):175-80.
16. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1827-32.
17. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 1;83(1):30-47.

18. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL. 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.
19. Moiseev S, Bossuyt X, Arimura Y, Blockmans D, Csernok E, Damoiseaux J, et al. International Consensus on Antineutrophil Cytoplasm Antibodies Testing in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Nov 15;202(10):1360–72.
20. Ficha técnica rituximab (Mabthera) concentrado para solución para infusión [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf
21. Ficha técnica CellCept (micofenolato de mofetilo) comprimidos recubiertos [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96005002/FT_96005002.html
22. Ficha técnica Imurel (azatioprina) comprimidos recubiertos [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/50043/FichaTecnica_50043.html
23. Sokołowska B, Szczeklik W, Piłat O, Wodkowski M, Pieczętka J, Gąsior J, et al. 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.
24. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report Nucala (mepolizumab)(Procedure No. EMEA/H/C/003860/II/0036/G) (EMA/560927/2021 Corr. 1) [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-003860-ii-0036-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
25. Ficha técnica benralizumab (Fasenra) solución inyectable en pluma precargada y jeringa precargada [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171252001/FT_1171252001.html#4.1
26. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2024 Mar 7;390(10):911–21.
27. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583–94.
28. 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 May 18;376(20):1921–32.
29. Maruish ME. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey. Quality Metric Incorporated; 2011.
30. ICH E9: Statistical principles for clinical trials (CPMP/ICH/363/96) [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf
31. Food and Drug Administration (FDA). Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. Guidance for Industry [Internet]. FDA; 2020. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-inferiority-clinical-trials>
32. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Tevimbra (tisilelizumab) (Procedure No. EMEA/H/C/005919/II/0003) (EMA/510875/2024) [Internet]. 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf
33. Ficha técnica mepolizumab (Nucala) solución inyectable en pluma precargada y jeringa precargada [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043003/FT_1151043003.html#6
34. Ficha técnica mepolizumab (Nucala) polvo para solución inyectable [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043001/FT_1151043001.html



35. European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority [Internet]. 2001. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-switching-between-superiority-and-non-inferiority_en.pdf
36. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Willem Cohen-Tervaert J, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007 May;66(5):605–17.
37. 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 May 18;376(20):1921–32.
38. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala) en granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (IPT-161/V1/08092023) [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96005002/FT_96005002.html
39. ICH GCP US Clinical Trials Registry Clinical Trial NCT02807103. Ciclofosfamida y Rituximab en Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (EGPA) [Internet]. [cited 2025 Feb 13]. Available from: <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT02807103>
40. Terrier, B. (National Referral Center for Rare Systemic Autoimmune Diseases - Hôpital Cochin), Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, French Vasculitis Study Group. MAINTenance of Remission with RiTuximab Versus Azathioprine for Patients with Newly-diagnosed or Relapsing Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. a Prospective, Randomized, Controlled, Double-blind Study: the MAINRITSEG Trial [Internet]. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03164473; 2024 Oct. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03164473>
41. Detoraki A, Di Capua L, Varricchi G, Genovese A, Marone G, Spadaro G. Omalizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a 36-month follow-up study. *J Asthma*. 2016 Feb 7;53(2):201–6.
42. Canzian A, Venhoff N, Urban ML, Sartorelli S, Ruppert A, Groh M, et al. Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Data From a European Collaborative Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Mar;73(3):498–503.
43. Manka LA, Guntur VP, Denson JL, Dunn RM, Dollin YT, Strand MJ, et al. Efficacy and safety of reslizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jun;126(6):696–701.e1.
44. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Quémener T, Néel A, Agard C, et al. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Nov;69(11):2175–86.
45. Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Tomasson G, et al. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): Part 2 - Treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and diagnosis and general management of AAV. *RMD Open*. 2023 Jun;9(2):e003083.

