



IGNORANTIA NOCET

Dupixent[®] (dupilumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Warszawa, 19.12.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Opracowywanie wyników i wniosków.
	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.
	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Kontrola obliczeń.
	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowywanie definicji punktów końcowych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	18
3. Przegląd systematyczny	20
3.1. Źródła danych	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	20
3.3. Ocena jakości badań.....	21
3.4. Strategia wyszukiwania	21
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	23
3.6. Badania włączone	26
3.6.1. Opracowania wtórne	28
3.6.2. Badania pierwotne	29
3.6.3. Dodatkowe publikacje	47
3.7. Ekstrakcja danych.....	47
3.8. Ocena jakości informacji	49
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	52
3.10. Ocena skuteczności DUP+BSC względem BSC	56
3.10.1. Ocena polipowatości nosa	57
3.10.2. Przekrwienie błony śluzowej nosa	59

3.10.3. Wynik tomografii komputerowej zatok LMK.....	62
3.10.4. Całkowita ocena objawów	64
3.10.5. UPSIT	66
3.10.6. Utrata węchu.....	68
3.10.7. SNOT-22.....	70
3.10.8. Punkty końcowe dotyczące astmy.....	73
3.10.9. Leczenie ratunkowe (kortykosteroidy ogólnoustrojowe/zabiegi chirurgiczne	73
3.11. Ocena skuteczności DUP+BSC względem BSC z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych leczonych chirurgicznie	75
3.11.1. Ocena polipowatości nosa	76
3.11.2. Przekrwienie błony śluzowej nosa	77
3.11.3. Wynik tomografii komputerowej zatok LMK.....	79
3.11.4. Test UPSIT	80
3.11.5. Utrata węchu.....	81
3.11.6. SNOT-22.....	82
3.11.7. Leczenie ratunkowe (kortykosteroidy ogólnoustrojowe/zabiegi chirurgiczne	84
3.12. Ocena skuteczności DUP+BSC względem BSC z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych ze współistniejącą astmą.....	85
3.12.1. Ocena polipowatości nosa	86
3.12.2. Przekrwienie błony śluzowej nosa	87
3.12.3. Wynik tomografii komputerowej zatok LMK.....	88

3.12.4. Szczytowy przepływ wdechowy przez nos (PNIF)	89
3.12.5. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV ₁)	91
3.12.6. Kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ACQ-6)	92
3.12.7. SNOT-22.....	93
3.12.8. VAS.....	95
3.13. Ocena bezpieczeństwa DUP+BSC względem BSC	96
3.13.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zgonu	98
3.13.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania leczenia	99
3.13.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	101
3.13.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	103
3.13.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)	111
3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	116
3.14.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA 2019</i>	116
3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	117
3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	117
3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	122
3.15.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	123
3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	124
4. Ograniczenia.....	126
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	127

6. Dyskusja	133
7. Załączniki	136
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	136
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	140
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	141
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	142
7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	147
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	150
7.6.1. <i>SINUS-24</i> oraz <i>SINUS-52</i>	150
7.7. Wyniki z publikacji <i>Bachert 2019a</i> nieuwzględnione w głównej części dokumentu	164
7.7.1. Analizy w podgrupach	164
7.7.2. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe	169
7.7.3. Wyniki skuteczności z uwzględnieniem odchyleń potencjalnie wpływających na skuteczność leczenia.....	170
7.7.4. Wyniki skuteczności z uwzględnieniem chorób współistniejących	171
7.8. Wyniki z publikacji <i>Bachert 2022b</i>	174
7.8.1. Częstość poprawy wyniku	174
7.9. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dostarczone przez Wnioskodawcę.....	180
7.9.1. Dane demograficzne	180
7.9.2. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w 24. i 52. tygodniu dla wybranej podgrupy chorych	180

7.9.3. Częstość przeprowadzania operacji	181
7.9.4. Zdarzenia niepożądane.....	181
7.9.5. Leczenie GSK i antybiotykami.....	182
7.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	182
7.11. Skale oceny jakości badań.....	193
7.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	200
7.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	201
8. Spis tabel	203
9. Spis rysunków	208
10. Bibliografia.....	212

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	abstrakt
ACQ-6	ang. <i>asthma control questionnaire</i> – kwestionariusz kontroli astmy
ADA	ang. <i>anti-drug antibody</i> – przeciwciała przeciwlkowe
ADRReports	ang. <i>adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AERD	ang. <i>aspirin-exacerbated respiratory disease</i> – astma aspirynowa, (astma z nadwrażliwością na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne)
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie podtrzymujące
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHUM	fr. <i>Centre hospitalier de l'Université de Montréal</i> – Centralny Szpital Uniwersytecki w Montrealu
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CT	ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa
CRS	ang. <i>chronic rhinosinusitis</i> – przewlekłe zapalenie zatok
CRSsNP	ang. <i>chronic rhinosinusitis without nasal polyps</i> – przewlekłe zapalenie zatok bez polipów nosa
CRSwNP	ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> – przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa
DUP+BSC	dupilumab
EBMR	ang. <i>evidence-based medicine reviews</i> – przeglądy medyczne oparte na dowodach
ECRS	eozynofilowe CRS
EGPA	ang. <i>eosinophilic granulomatosis with polyangiitis</i> – eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – amerykańska agencja ds. żywności i leków
FEV1	ang. <i>forced expiratory volume in one second</i> – nasiloną pierwszosekundowa objętość wydechowa
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GKS	glikokortykosteroid
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
IgE	immunoglobulina E
IL	interleukina

Skrót	Rozwinięcie
IS	istotność statystyczna
ITC	ang. <i>indirect treatment comparison</i> – pośrednie porównanie leczenia
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	słowa kluczowe
LMK	ang. <i>Lund-Mackay score</i> – skala Lund-Mackay
LMK	ang. <i>Lund-Mackay score</i> – skala Lund-Mackay
LoS	ang. <i>loss of smell</i> – utrata węchu
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza istotna klinicznie różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>the medical dictionary for regulatory activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów i książek medycznych
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NC	ang. <i>nasal congestion</i> – przekrwienia nosa
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa scale</i> – skala oceny jakości badań Newcastle-Ottawa
NPIF	ang. <i>nasal Peak Inspiratory Flow</i> – szczytowy przepływ wdechowy przez nos
NPS	ang. <i>nasal polyp score</i> – skala polipa nosa
NSAID-ERD	ang. <i>NSAIDs exacerbated respiratory disease</i> – zespół nadwrażliwości na NLPZ
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	tytuł oryginalny
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study, design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRISMA	ang. <i>preferred reporting items of systematic reviews and meta-analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PROs	ang. <i>patient-reported outcomes</i> – punkty końcowe oceniane przez chorego
pt	typ publikacji

Skrót	Rozwinięcie
q2w	ang. <i>once every 2 weeks</i> – raz na 2 tygodnie
q4w	ang. <i>once every 4 weeks</i> – raz na 4 tygodnie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMD	ang. <i>standardized mean difference</i> – standaryzowana średnia różnic
SNOT	ang. <i>sino-nasal outcome test</i> – kwestionariusz oceny dolegliwości zatokowych
TDI	ang. <i>smell threshold, identification and discrimination</i> – próg, identyfikacja i dyskryminacja zapachu
ti	tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	nazwa handlowa
TSS	ang. <i>total symptoms score</i> – całosciowy wynik objawów
UPSIT	ang. <i>The University of Pennsylvania smell identification test</i> – test oceniający sprawność węchu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WOCF	ang. <i>worst observation carried forward</i> – imputacja najgorszego przeniesienia obserwacji

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Dupixent® (dupilumab) stosowanego w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

POPULACJA

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent® (dupilumab) stosowanego w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa u dorosłych chorych.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem zapisów zawartych w ChPL Dupixent®.

Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. W aktualnej praktyce klinicznej chorzy nie mają dostępu do skutecznego leczenia. Jediną dostępną opcją terapeutyczną jest najlepsze leczenie wspomagające BSC (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające), które nie ma wpływu na przyczyny choroby. Chorzy, zwłaszcza po niepowodzeniu wielokrotnego stosowania różnych opcji terapeutycznych (kortykosteroidów i zabiegów operacyjnych), doświadczają wyjątkowo uciążliwych symptomów przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. Wydaje się, że objawy jakich doświadczają chorzy, mogą być bagatelizowane przez pracowników służby zdrowia, dla których w przypadku braku doświadczenia w postępowaniu z takimi pacjentami, symptomy opisywanej choroby mogą wydawać się mało obciążające. Problem jest jednak istotny, gdyż oprócz uciążliwych, nawracających objawów utrudniających codzienne funkcjonowanie (takich jak bóle głowy, gardła, gorączka, czy zaburzeń węchu i smaku) brak skutecznego leczenia może prowadzić do wyczerpania emocjonalnego spowodowanego występowaniem uporczywych dolegliwości oraz stosowaniem nieskutecznych opcji terapeutycznych. Dostępna najlepsza terapia wspomagająca może prowadzić do występowania działań niepożądanych (zwłaszcza w przypadku kortykosteroidów ogólnoustrojowych), które mają istotny wpływ na jakość życia chorych - np. przyrost masy ciała, występowanie bezsenności, nadpobudliwości oraz niepokoju. Chorzy, którzy będą mieli dostęp do skutecznego leczenia biologicznego w postaci dupilumabu, będą mogli uniknąć kolejnych zabiegów operacyjnych, które oprócz potencjalnych powikłań

	<p>zdrowotnych (blizn lub uszkodzeń nerwu węchowego po zabiegach operacyjnych), niosą za sobą również potencjalne zwiększenie obciążenia opieki zdrowotnej (co spowodowane jest realizacją świadczeń szpitalnych) oraz wyższe koszty społeczne (spowodowane dłuższym czasem rekonwalescencji i nieobecnościami w pracy). Dotychczas stosowanego leczenia BSC nie może więc zostać uznane za satysfakcjonujące.</p> <p>Istnieje więc bardzo duża potrzeba na wdrożenie terapii ukierunkowanej na przyczyny choroby, która może zapewnić skuteczne leczenie analizowanej populacji chorych. Dupilumab może stanowić odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę leczniczą. Jako nowoczesny lek biologiczny, Dupixent® działa poprzez blokowanie szlaków specyficznych interleukin, prowadząc do ograniczenia stanu zapalnego typu 2. Dodatkowo, stosowanie dupilumabu jako leczenia w terapii uzupełniającej donosowymi kortykosteroidami, prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania na czasowe terapie związanych z występowaniem stanów zapalnych (kortykosteroidów ogólnoustrojowych i antybiotyków). Stosowanie dupilumabu ma na celu zapewnienie kontroli objawów choroby oraz poprawy jakości życia chorych.</p>
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Dupilumab w zalecanych dawkowaniu u dorosłych chorych wynoszącym 300 mg, a następnie dawce 300 mg co dwa tygodnie. U niektórych chorych początkowa częściowa odpowiedź może ulec poprawie podczas dalszego leczenia trwającego dłużej niż 24 tygodnie. Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia CRSwNP..</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>BSC rozumiane jako stosowanie tych opcji terapeutycznych zgodnie ze wskazaniem klinicznym u danego chorego oraz zgodnie z dawkowaniem określonym w odpowiednich <i>Charakterystykach Produktu Leczniczego</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe glikokortykosteroidy (GKS): propionian flutykazonu, furoinian mometazonu; • antybiotyki (makrolidowe); • GKS ogólnoustrojowe: deksametazon, prednizon/prednizolon.
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NPS; • NC; • Wynik tomografii komputerowej zatok LMK; • Całkowita ocena objawów; • UPSIT; • Utrata węchu; • SNOT-22; • VAS; • Profil bezpieczeństwa.
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);

	<ul style="list-style-type: none"> • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p>BADANIA</p>	<p>W ramach analizy włączono 6 przeglądów systematycznych (<i>Cai 2022, Chong 2021, Oykman 2021, Peters 2021, Chen 2020, Iqbal 2020</i>).</p> <p><u>Badania pierwotne dla DUP+BSC włączone do analizy</u></p> <p>Badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DUP+BSC względem BSC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie <i>SINUS-24</i> (publikacja <i>Bachert 2019a</i>); • badanie <i>SINUS-52</i> (publikacja <i>Bachert 2019a</i>); <p>dotądowe badania uwzględniające wyniki ze względu na liczbę wcześniej wykonanych operacji oraz czasu od ich przeprowadzenia (publikacja <i>Hopkins 2021</i>), wyniki dla podgrupy ze współistniejącą astmą (publikacja <i>Laidlaw 2021</i>) oraz wyniki porównujące efekt dla obiektywnych i subiektywnych wskaźników odpowiedzi na leczenie (publikacja <i>Bachert 2022b</i>).</p> <p>Zmiany wprowadzone w Programie lekowym nie wpływają na analizę kliniczną. Pozostaje ona aktualna w zakresie zarówno doboru komparatorów, jak i przeglądu systematycznego.</p>
<p>SKUTECZNOŚĆ</p>	<p>Istotną statystycznie przewagę DUP+BSC względem BSC odnotowano dla wszystkich analizowanych w badaniach <i>SINUS-24</i> oraz <i>SINUS-52</i> punktów końcowych. Oznacza to, że DUP+BSC w dawce 300 mg q2w jest skuteczniejszy w porównaniu względem BSC w odniesieniu do:</p> <p><u>pierwszorzędowych punktów końcowych w 24 tygodniu obserwacji (zmiana wyniku względem wartości początkowej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena polipowatości nosa – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji <i>SINUS-24</i> (<i>Bachert 2019a</i>) -2,06 (-2,43; -1,69) $p < 0,0001$ oraz w publikacji <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (<i>Bachert 2019a</i>) -1,80 (-2,10; -1,51) $p < 0,0001$; • przekrwienie błony śluzowej nosa – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji <i>SINUS-24</i> (<i>Bachert 2019a</i>) -0,89 (-1,07; -0,71) $p < 0,0001$ oraz w publikacji <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (<i>Bachert 2019a</i>) -0,87 (-1,03; -0,71) $p < 0,0001$. <p><u>kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w 24 tygodniu obserwacji (zmiana wyniku względem wartości początkowej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku tomografii komputerowej zatok LMK (Lunda-MacKaya) – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji <i>SINUS-24</i> (<i>Bachert 2019a</i>) -7,44 (-8,35; -6,53) $p < 0,0001$ oraz <i>SINUS-52</i> (<i>Bachert 2019a</i>) -5,13 (-5,80; -4,46) $p < 0,0001$; • całkowita ocena objawów – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji <i>SINUS-24</i> (<i>Bachert 2019a</i>) -2,61 (-3,04; -2,17) $p < 0,0001$ oraz <i>SINUS-52</i> (<i>Bachert 2019a</i>) -2,44 (-2,87; -2,02) $p < 0,0001$; • test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania (UPSIT) – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji <i>SINUS-24</i> (<i>Bachert 2019a</i>) 10,56 (8,79; 12,34) $p < 0,0001$ oraz <i>SINUS-52</i> (<i>Bachert 2019a</i>) 10,52 (8,98; 12,07) $p < 0,0001$; • utrata węchu – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji <i>SINUS-24</i> (<i>Bachert 2019a</i>) -

1,12 (-1,31; -0,93) $p < 0,0001$ oraz *SINUS-52 (Bachert 2019a)* - 0,98 (-1,15; -0,81) $p < 0,0001$;

- SNOT-22 – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji *SINUS-24 (Bachert 2019a)* - 21,12 (-25,17; -17,06) $p < 0,0001$ oraz *SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)* -17,36 (-20,87; -13,85) $p < 0,0001$.

kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w 52 tygodniu obserwacji (zmiana wyniku względem wartości początkowej):

- ocena polipowatości nosa – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami w publikacji *SINUS-52 (Bachert 2019a)* wynosiła -2,40 (-2,77; -2,02) $p < 0,0001$;
- przekrwienie błony śluzowej nosa – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami w publikacji *SINUS-52 (Bachert 2019a)* wynosiła -0,98 (-1,17; -0,79) $p < 0,0001$;
- SNOT-22 – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami w publikacji *SINUS-52 (Bachert 2019a)* wynosiła -20,96 (-25,03; 16,89) $p < 0,0001$.

W ocenie NPS, NC, wyniku tomografii komputerowej, TSS oraz UPSIT poprawa wyniku była istotna klinicznie jedynie w grupie stosującej DUP+BSC. Natomiast dla skali SNOT-22 uzyskano wynik istotny klinicznie dla obu badanych grup, jednak co istotne redukcja wyników w skali SNOT-22 była około trzykrotnie wyższa w grupie stosującej dupilumab.

Skuteczność dupilumabu w populacji dorosłych chorych z obustronnym CRSwNP została oceniona również w podziale na podgrupy chorych. Podgrupy obejmowały chorych w zależności od ilości wykonanych zabiegów chirurgicznych oraz czasu jaki upłynął od ostatniego zabiegu na podstawie połączonych wyników badań *SINUS (publikacja Hopkins 2021)*. Różnice średnich (obliczone metodą najmniejszych kwadratów – LSMD) dla zmiany wyników względem wartości początkowej wskazują na korzyść dupilumabu dla wszystkich punktów końcowych, niezależnie od liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych zatok czy czasu od ostatniego zabiegu. Analiza pod względem liczby wcześniejszych operacji zatok wykazała podobną poprawę w przypadku stosowania dupilumabu w porównaniu z grupą kontrolną u chorych z 1, 2 lub ≥ 3 wcześniejszymi operacjami zatok dla większości punktów końcowych. Ponadto jak wskazują autorzy publikacji *Hopkins 2021* wyniki wskazują, że chorzy poddawani wielu operacjom mogą odnieść korzyści z leczenia dupilumabem w nie mniejszym stopniu niż chorzy po ≤ 1 zabiegu chirurgicznym.

Skuteczność dupilumabu w populacji dorosłych chorych z obustronnym CRSwNP została oceniona dodatkowo dla podgrupy ze współistniejącą astmą na podstawie połączonych wyników badań *SINUS (publikacja Laidlaw 2021)*. Uzyskane wyniki są spójne z tymi uzyskanymi w głównej analizie skuteczności jednoznacznie wskazując na przewagę DUP+BSC vs BSC.

BEZPIECZEŃSTWO

W badaniach *SINUS-24* i *SINUS-54* nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu. W badaniu *SINUS-24* zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia występowały u 3,5% pacjentów w grupie stosującej DUP+BSC oraz u 2,3% w grupie przyjmującej BSC, a różnica ta nie była istotna statystycznie. Z kolei w badaniu *SINUS-52* przez 52 tyg. obserwacji mniej pacjentów przerywało aktywne leczenie z dupilumabem, tj. 4,0% chorych przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej DUP+BSC natomiast 11,3% chorych w grupie BSC.

	<p>Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Również w podgrupie chorych ze współistniejącą astmą mniej pacjentów przerywało aktywne leczenie z dupilumabem a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej (2,3% vs 6,6%).</p> <p>W podgrupach chorych z uwzględnieniem wcześniejszego leczenia chirurgicznego wskazują na przewagę DUP+BSC jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.</p> <p>W badaniu <i>SINUS-24</i> w czasie 48 tygodni ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie stosującej BSC, niż w grupie przyjmującej DUP+BSC (14,4% vs 4,2%), różnica ta była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Z kolei w badaniu <i>SINUS-52</i> przez 52 tyg. obserwacji 5,4% chorych doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej DUP+BSC oraz 10,0% chorych w grupie BSC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.</p> <p>W podgrupach chorych z uwzględnieniem wcześniejszego leczenia chirurgicznego wyniki wskazują na przewagę DUP+BSC jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.</p> <p>W badaniu <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (w populacji ogólnej) zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w grupie z dupilumabem niż w grupie kontrolnej, z częstością odpowiednio 65% i 83,2% w grupie DUP+BSC oraz 70,5% i 90,7% w grupie BSC. Różnice pomiędzy DUP+BSC i BSC w obu badaniach nie były istotne statystycznie.</p> <p>W badaniu <i>SINUS-24</i> najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie nosogardzieli – 13,3% chorych w grupie DUP+BSC vs 15,2% chorych w grupie BSC oraz nasilenie polipów nosa 11,9% w grupie DUP+BSC oraz 18,2% w grupie BSC. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (na korzyść DUP+BSC) odnotowano dla nasilenia astmy (2,1% vs 7,6%) oraz zapalenia oskrzeli (0,0% vs 6,1%).</p> <p>W badaniu <i>SINUS-52</i> najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie nosogardzieli – 20,1% chorych w grupie DUP+BSC vs 24,0% chorych w grupie BSC oraz krwawienie z nosa 8,7% w grupie DUP+BSC vs 13,3% w grupie BSC. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (na korzyść DUP+BSC) odnotowano dla nasilenia polipów nosa (5,4% vs 16,7%) oraz nasilenia astmy (4,0% vs 12,7) a także ostrego zapalenia zatok (3,4% vs 10,7%).</p> <p>W analizie podgrup chorych z ≥ 1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (na korzyść DUP+BSC) odnotowano dla nasilenia polipów nosa oraz nasilenia objawów astmy.</p>
<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>Stosunek korzyści do ryzyka dla dupilumabu stosowanego u dorosłych chorych, u których wystąpiło ciężkie CRSwNP pomimo wcześniejszej operacji zatok przynosowych lub leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, lub którzy nie kwalifikowali się do leczenia kortykosteroidami w czasie ostatnich 2 lat oceniono jako pozytywny.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC dokumencie FDA oraz dokumentach EMA określono jako spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia dupilumabem związana jest z możliwością wystąpienia: zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń w obrębie oka oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych,</p>

WNIOSKI

urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

W obecnej praktyce klinicznej nie ma skutecznego leczenia CRSwNP oraz brak jest terapii ukierunkowanej na przyczyny choroby a jej przebieg jest cięższy w porównaniu do chorych z zapaleniem zatok bez polipów. U chorych pojawiają się uciążliwe i utrzymujące się objawy, takie jak: niedrożność nosa, katar czy upośledzenie lub utrata węchu. Objawy te nie są jednorodne. U części chorych może występować m.in.: ból twarzy, ból głowy, katar spływający do gardła, zaburzenia snu i/lub zmęczenie. Objawy pojawiają się stopniowo przez co chorzy zgłaszają się do lekarza z opóźnieniem co z kolei wpływa na późniejsze rozpoznanie choroby a tym samym większe nasilenie choroby, gorsze rokowania oraz niższą jakość życia chorych. Obecnie w I linii leczenia rekomendowane są miejscowe kortykosteroidy, a w późniejszych etapach stosowane są w ramach terapii skojarzonej z ogólnoustrojowymi GKS. Gdy leczenie miejscowymi kortykosteroidami nie przynosi efektu zaleca się doustne GKS. Rekomendowane są jedynie krótkoterminowe cykle, ponieważ długoterminowe korzyści stosowania doustnych GKS są ograniczone, a ich stosowanie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi takimi jak: sepsa, choroba zakrzepowo-zatorowa oraz zmniejszeniem mineralnej gęstości kości. U części chorych wymagane jest wykonanie zabiegu chirurgicznego, jednak ryzyko nawrotu po jego wykonaniu jest wysokie, co więcej nie leczy ona reakcji zapalnej typu 2 będącej zasadniczą przyczyną choroby.

Analiza skuteczności dupilumabu względem komparatora wykazała znamienne przewagę dupilumabu dla kluczowych efektów zdrowotnych (tj. nasilenie choroby, jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii), zaś analiza profilu bezpieczeństwa dupilumabu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest niższa. Istotne jest, że w przypadku wielu analizowanych efektów zdrowotnych, poprawa uzyskiwana u chorych leczonych DUP była nie tylko istotna statystycznie ale również istotna klinicznie:

- ocena polipowatości nosa i przekrwienia błony śluzowej (zmiana wyniku o ≥ 1 pkt względem wartości początkowej);
- wynik tomografii komputerowej zatok LMK (zmiana wyniku o ≥ 5 pkt względem wartości początkowej);
- całkowita ocena objawów (zmiana wyniku o ≥ 3 pkt względem wartości początkowej);
- wynik UPSIT (zmiana wyniku o ≥ 8 pkt względem wartości początkowej);
- wynik w skali SNOT-22 (zmian wyniku o $\geq 8,9$ pkt względem wartości początkowej);

Zatem faktem jest, że stosowanie dupilumabu jako terapii dodanej do aktualnie stosowanych leków w istotnym stopniu wpływa na poprawę wyników leczenia.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie dupilumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Dupixent® (dupilumab) stosowanego w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline;
- Embase;
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa dupilumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2022].

W załączniku 7.11 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (dorośli chorzy na przewlekłe zapalenie nosa i zatok z polipami nosa) oraz interwencji badanej (dupilumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań

dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline zastosowano dodatkowo deskryptor [embase OR medline]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla dupilumabu w leczeniu zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana była pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Zmiany wprowadzone w Programie lekowym nie wpływają na analizę kliniczną. Pozostaje ona aktualna zarówno w zakresie doboru komparatorów, jak i przeglądu systematycznego.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby spełniający kryteria włączenia do Programu lekowego.</p> <p>Komentarz: <u>Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem zapisów zawartych w ChPL Dupixent®.</u></p> <p>Chorzy u których wykonano przynajmniej 2 zabiegi operacyjne zatok (lub przeciwwskazania do zabiegu), ciężkie, uporczywe lub nawracające zapalenie zatok mimo stosowania donosowych GKS.</p> <p>Chorzy, którzy mogą być leczeni biologicznie w ramach chorób współistniejących (ciężka astma oraz atopowe zapalenie skóry)</p> <p><u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u></p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. zapalenie nosa i zatok przynosowych bez obecności polipów nosa, dzieci
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Dupixent® stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych chorych to dawka początkowa 300 mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie.</p> <p>Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory²	<p>Złożony komparator – BSC rozumiane jako stosowanie poniższych opcji terapeutycznych zgodnie ze wskazaniem klinicznym u danego chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe GKS; • Antybiotyki (makrolidowe); • GKS ogólnoustrojowe. 	Niezgodny z założonymi
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NPS; • NC; • Wynik tomografii komputerowej zatok LMK; • Całkowita ocena objawów; 	Niezgodne z założonymi

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • UPSIT; • Utrata węchu; • SNOT-22; • VAS; • Profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki obserwacji.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 475 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

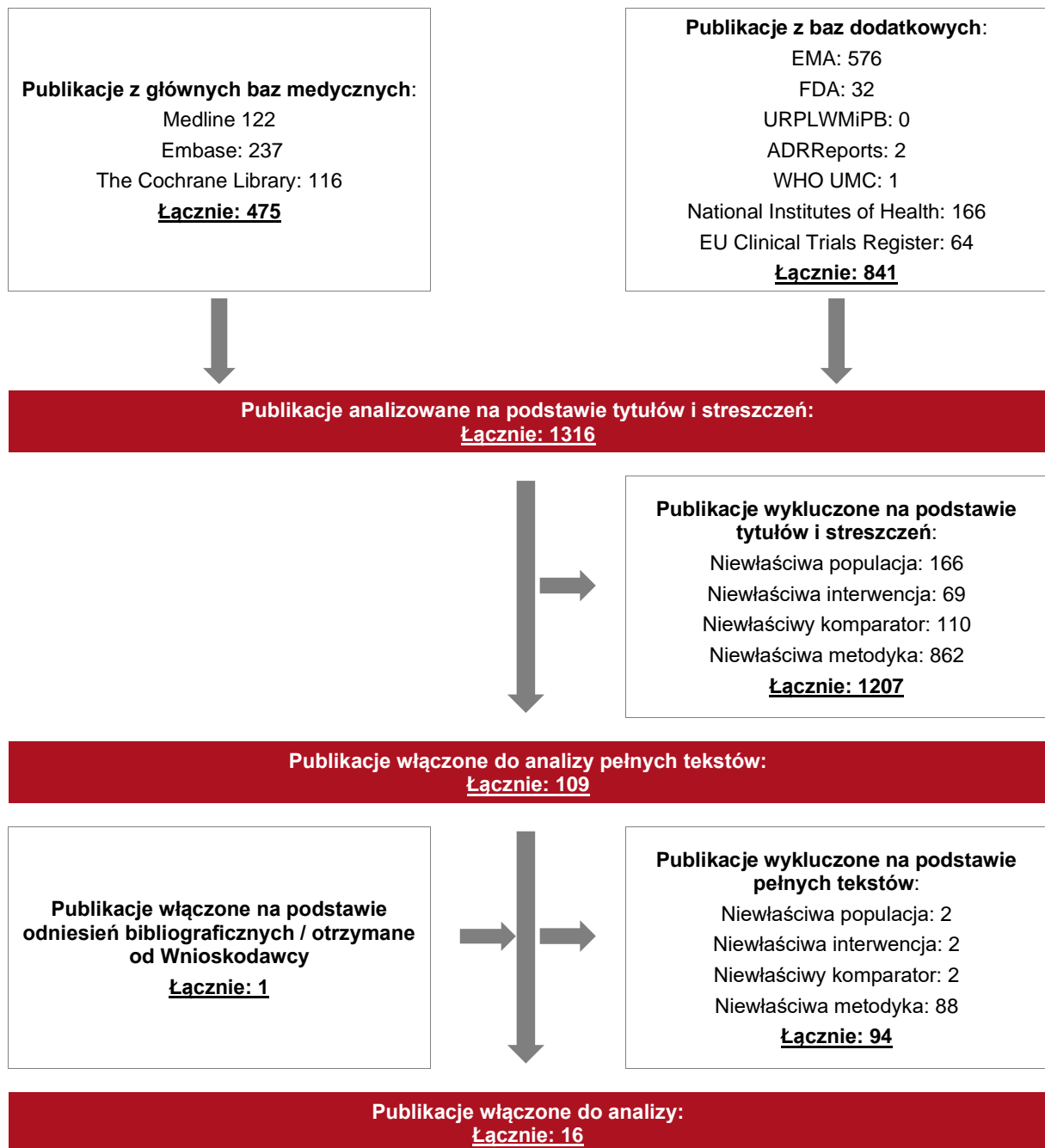
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 32 publikacje;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 576 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordów;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁴ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 1.1.

⁴ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (*Cai 2022, Chong 2021, Oykhman 2021, Peters 2021, Chen 2020, Iqbal 2020*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem przeglądu *Cai 2022*, w ramach którego przeprowadzono również NMA, było przedstawienie strategii doboru leków biologicznych u chorych z CRSwNP i wskazanie kierunków dla dalszych badań. Również w przypadku przeglądu *Oykhman 2021* przeprowadzono NMA, celem niniejszego przeglądu było porównanie i przedstawienie dostępnych terapii z kategorii przeciwciał monoklonalnych oraz odczulania na aspirynę wśród chorych na CRSwNP.

Celem przeglądu *Chong 2021* była ocena skuteczności leków biologicznych w leczeniu osób z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych. Natomiast w przypadku publikacji *Peters 2021* celem było przeprowadzenie pośredniego porównania leczenia biologicznego (ITC, ang. *indirect treatment comparison*) w leczeniu chorych z niewystarczająco kontrolowanym CRSwNP.

W przypadku przeglądu systematycznego *Chen 2020* ogólnym celem było określenie epidemiologii i obciążenia klinicznego CRSwNP opisanego w literaturze. Celem części epidemiologicznej przeglądu było podsumowanie literatury dotyczącej specyficznych aspektów epidemiologicznych CRSwNP: rozpowszechnienie, zachorowalność, ryzyko zgonu, choroby współistniejące, objawy, nasilenie, operacja jako opcja leczenia, najczęściej stosowane leki i czynniki ryzyka. Celem części przeglądu dotyczącej obciążenia klinicznego było dokonanie przeglądu badań RCT i badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących terapii stosowanych w leczeniu chorych z CRSwNP, w celu oceny skuteczności obecnych opcji leczenia oraz określenia niezaspokojonej potrzeby leczniczej w CRSwNP.

Celem przeglądu *Iqbal 2020* była ocena dowodów dotyczących stosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu CRS.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.4 i 7.5.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono randomizowane, podwójnie zaślepienie z grupami równoległymi, z kontrolną BSC badania *SINUS-24* i *SINUS-52* (publikacja *Bachert 2019a*), w których przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu względem BSC w populacji dorosłych chorych z obustronnym CRSwNP. Jako dodatkowe źródła danych w raporcie uwzględniono również wyniki z trzech publikacji *Laidlaw 2021*, *Hopkins 2021* oraz *Bachert 2022b*. W publikacji *Laidlaw 2021* przedstawiono wyniki z fazy III badań *SINUS-24* i *SINUS-52* dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w podgrupie chorych na CRSwNP z współwystępującą astmą (sprawność funkcjonowania górnych oraz dolnych dróg oddechowych i na jakość życia (HRQoL). W publikacji *Hopkins 2021* przedstawiono dane z badań *SINUS-24* i *SINUS-52* dotyczące skuteczności stosowania dupilumabu w podgrupie chorych z CRSwNP z operacją zatok w wywiadzie. Wyniki zostały przeanalizowane według liczby operacji w wywiadzie oraz czasu od ostatniego zabiegu. Z kolei w publikacji *Bachert 2022b* przeanalizowano wpływ stosowania dupilumabu na reakcję zapalną typu 2 w populacji chorych z CRSwNP biorących udział w badaniach *SINUS-24* i *SINUS-52*. W publikacji przedstawiono zarówno obiektywne jak i subiektywne wyniki, pochodzące ze zgłaszanych przez chorych punktów końcowych [Bachert 2022b].

Do badań *SINUS-24* i *SINUS-52* kwalifikowano chorych z objawami choroby pomimo stosowania donosowych kortykosteroidów, w czasie ostatnich 2 lat stosujących kortykosteroidy ogólnoustrojowe (lub z przeciwskazaniem do ich stosowania/nietolerancją) lub z zabiegiem operacyjnym zatok przynosowych w wywiadzie oraz z obustronnym wynikiem NPS >5 (przy czym maksymalny wynosił 8, a minimalny to 2 na jedną stronę w okresie przesiewowym) oraz obecnych co najmniej dwóch objawów: przekrwienie błony śluzowej/niedrożność nosa, upośledzenie węchu (ocena przez chorego nasilenie objawów co najmniej 2 z 3, a tygodniowy średni wynik co najmniej 1 podczas randomizacji⁵) lub wydzielina z nosa (przednia lub tylna). Kryterium wykluczenia w obu badaniach stanowiła nasilona pierwszosekundowa objętość wydechowa (FEV1, ang. *forced expiratory volume in one second*) wynosząca ≤50% niż przewidywana norma oraz uczestnictwo w innych badaniach dotyczących dupilumabu.

⁵ 0 = brak objawów, 1 = łagodne, 2 =umiarkowana i 3=ciężka

Podczas okresu wstępnego wszyscy chorzy w obu badaniach otrzymywali donosowo 100 mg mometazonu fuoinianu w aerozolu (do obydwu nozdrzy, dwa razy dziennie) przez 4 tyg. a następnie kontynuowali jego stosowanie w trakcie całego badania.

Populacja przedstawiona w badaniach *SINUS-24* i *SINUS-52* w dużym zakresie odpowiada populacji wskazanej w Programie Lekowym. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego Programu lekowego mają być włączeni chorzy z co najmniej 2 zabiegami chirurgicznymi zatok przynosowych udokumentowanymi w wywiadzie. W powyższych badaniach nie wszyscy chorzy mieli przeprowadzone dwa zabiegi, jednakże wyniki dla podgrupy chorych leczonych wcześniej chirurgicznie zostały również uwzględnione. Co istotne dane dla podgrupy chorych po zabiegach chirurgicznych pozostającą w zgodności z tymi dla populacji ogólnej co pozwala wnioskować, że dane dla populacji ogólnej należy uznać za reprezentatywne również dla wnioskowanej populacji.

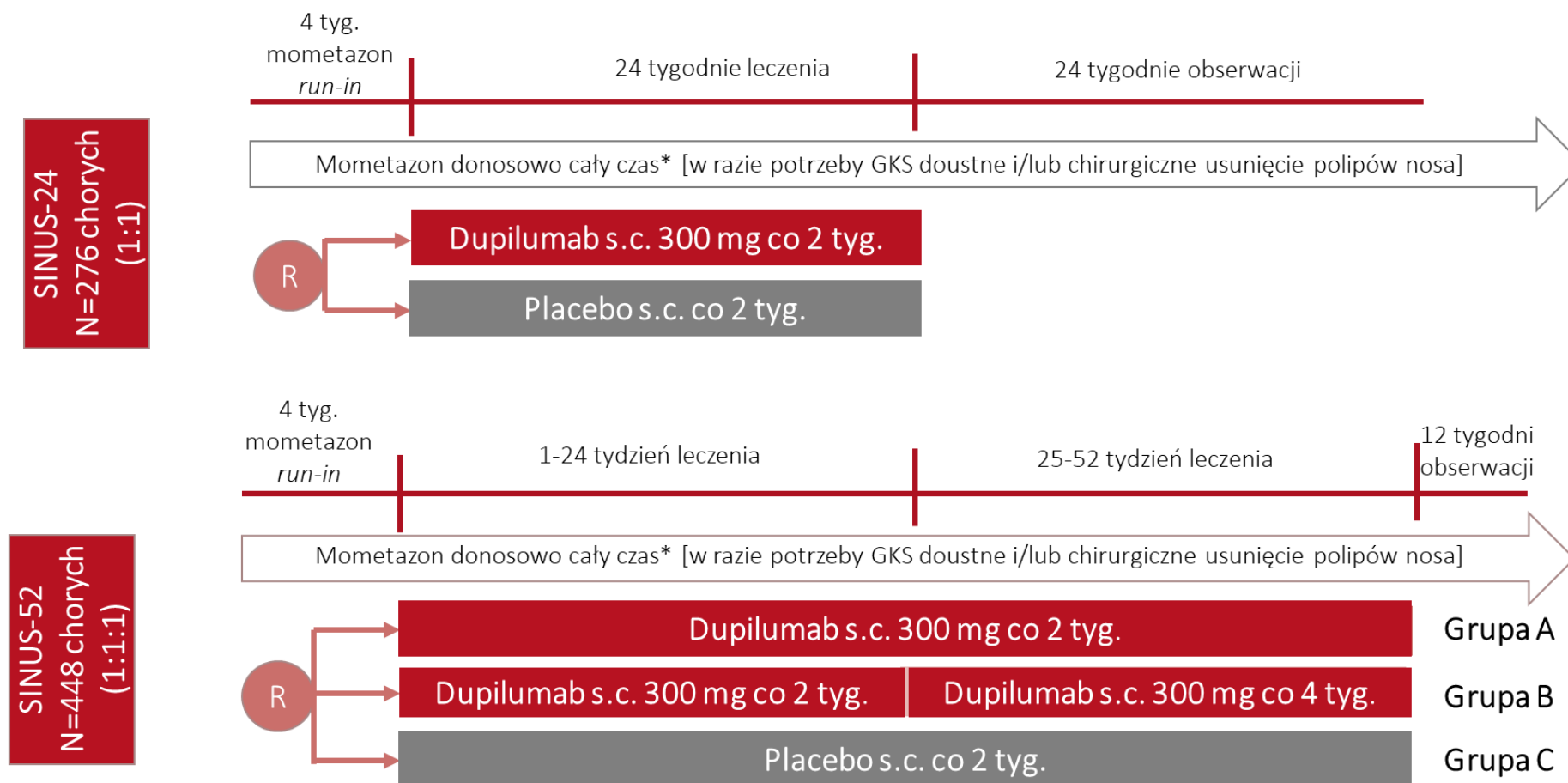
W ramach badania *SINUS-24* chorzy zostali przydzieleni do grupy przyjmującej dupilumab lub BSC w sposób zaślepiony, chorzy w grupie badanej otrzymywali podskórną 300 mg dupilumabu co 2 tygodnie przez 24 tygodnie, a okres obserwacji po badaniu wynosił 24 tygodnie.

W ramach badania *SINUS-52* chorzy zostali przydzieleni do grup A lub B przyjmujących dupilumab lub do grupy otrzymującej BSC w sposób zaślepiony. Chorzy w grupie badanej A otrzymywali podskórną 300 mg dupilumabu co 2 tygodnie przez 52 tygodnie, natomiast chorzy w grupie badanej B otrzymywali podskórną 300 mg dupilumabu co 2 tygodnie przez pierwsze 24 tygodnie, a następnie co 4 tygodnie do 52 tygodnia badania, a po zakończeniu badania okres obserwacji wynosił 12 tyg. Wyniki dla DUP stosowanego co 4 tygodnie nie były uwzględniane w niniejszych analizach ze względu na brak zgodności z dawkowaniem przedstawionym w ChPL.

Leczenie wspomagające obejmowało: płukanie nosa roztworem soli, ogólnoustrojowe antybiotyki, krótkoterminowo ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub zabieg chirurgiczny zatokowo-nosowy były dozwolone w razie potrzeby podczas badania i okresu kontrolnego według uznania badacza.

Schemat badań *SINUS-24* oraz *SINUS-52* przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 2.
Schemat badań SINUS-24 i SINUS-52



Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji SINUS-24 i SINUS-52 [Bachert 2019a].
s.c. – *subcutaneus* – podskórnie. *chorzy mogli stosować antybiotyki

Przedstawiony powyżej sposób doboru komparatora w badaniu odpowiada komparatorowi zdefiniowanemu w analizie (w rozdziale 3.5. wskazano, że jest nim złożony komparator – BSC rozumiane jako stosowanie miejscowych GKS, antybiotyków (makrolidowe) i/lub GKS ogólnoustrojowych zgodnie ze wskazaniem klinicznym i *Charakterystyką Produktu Leczniczego*) w związku z tym należy uznać, że uwzględnione w analizie wyniki stanowią porównanie bezpośrednie dla ocenianej interwencji i komparatora.

Wyniki z publikacji głównej dotyczące skuteczności leczenia DUP z badania *SINUS-24* zostały przedstawione wyłącznie dla 24-tygodniowego okresu obserwacji. Ponadto uwzględniono zagregowane dane dla 24-tygodniowego okresu obserwacji z badań *SINUS-24* i *SINUS-52* oraz niezależne wyniki dla 52 tygodni z badania *SINUS-52*. W związku z powyższym odstąpiono od wykonania metaanalizy wyników dla 24 tygodnia leczenia z badań *SINUS-24* i *SINUS-52*.

W załączniku 1.1 przedstawiono również niepublikowane wyniki dotyczące skuteczności (prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w 24. i 52. tygodniu dla wskazanej populacji chorych⁶ oraz częstość przeprowadzania zabiegów chirurgicznych w 24. i 52. tygodniu dla wybranej podgrupy chorych) oraz bezpieczeństwa (częstość występowania zdarzeń niepożądanych).

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Ich szczegółowa ocena krytyczna została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.6

⁶Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem, projektem *Programu lekowego* i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na ciężkie, przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, u których: udokumentowano 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych w wywiadzie lub występują przeciwwskazania do operacji oraz występuje brak zadowalającej kontroli choroby mimo stosowania donosowych glikokortykosteroidów i zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, chyba że występują przeciwwskazania do zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (dupilumab)	Komparator (placebo)
SINUS-24 (Bachert 2019a)	<p>Badanie randomizowane, kontrolowane placebo, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, fazy III;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i></p>	Jadad: 5/5	<ul style="list-style-type: none"> okres wstępny trwający 4 tyg.; okres leczenia trwający 24 tyg.; po zakończeniu badania okres obserwacji wynosił 24 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> obustronne CRSwNP; wiek ≥ 18 r.ż.; objawy choroby pomimo stosowania donosowych kortykosteroidów; stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w czasie ostatnich 2 lat (lub przeciwskazanie do stosowania/nietolerancja) lub operacja zatok przynosowych w wywiadzie; obustronny wynik w skali NPS >5 (maksymalny 8; minimalny 2 na jedną stronę) w okresie przesiewowym; obecność co najmniej dwóch objawów z: przekrwienie błony śluzowej/niedrożność nosa, upośledzenie węchu (ocena przez chorego nasilenie objawów co najmniej 2 z 3, a tygodniowy średni wynik co najmniej 1 	<p>Grupa badana: N=143</p> <p>Grupa BSC: N=133</p>	<p>I okres (wstępny): chorzy otrzymywali donosowo 100 mg mometazonu furoinianu w aerozolu (do obydwu nozdrzy, dwa razy dziennie) przez 4 tyg.</p> <p>II etap (właściwy): chorzy otrzymywali podskórnie 300 mg dupilumabu co 2 tygodnie przez 24 tygodnie oraz donosowo 100 mg mometazonu furoinianu w aerozolu (do obydwu nozdrzy, dwa razy dziennie)</p>	<p>I okres (wstępny): chorzy otrzymywali donosowo 100 mg mometazonu furoinianu w aerozolu (do obydwu nozdrzy, dwa razy dziennie) przez 4 tyg.</p> <p>II etap (właściwy): chorzy otrzymywali podskórnie placebo co 2 tygodnie przez 24 oraz donosowo 100 mg mometazonu furoinianu w aerozolu (do obydwu nozdrzy, dwa razy dziennie) tygodnie.</p>
						<p>Leczenie wspomagające: Płukanie nosa roztworem soli, ogólnoustrojowe antybiotyki, krótkoterminowo ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub zabieg chirurgiczny zatokowo-nosowy były dozwolone w razie potrzeby podczas badania i okresu kontrolnego według uznania badacza.</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (dupilumab)	Komparator (placebo)
				podczas randomizacji ⁷⁾ lub wydzielina z nosa (przednia lub tylna).			
SINUS-52 (Bachert 2019a)	Badanie randomizowane, kontrolowane placebo, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	<ul style="list-style-type: none"> okres wstępny trwający 4 tyg.; okres leczenia trwający 52 tyg.; po zakończeniu badania okres obserwacji wynosił 12 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> obustronne CRSwNP; wiek ≥ 18 r.ż.; objawy choroby pomimo stosowania donosowych kortykosteroidów; stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w czasie ostatnich 2 lat (lub przeciwskazanie do stosowania/nietolerancja) lub operacja zatok przynosowych w wywiadzie; obustronny wynik w skali NPS >5 (maksymalny 8; minimalny 2 na jedną stronę) w okresie przesiewowym; obecność co najmniej dwóch objawów z: przekrwienie błony śluzowej/niedrożność nosa, upośledzenie węchu (ocena przez chorego nasilenie objawów co najmniej 2 z 3, a tygodniowy średni wynik co najmniej 1 	<p>Grupa badana A: N=150</p> <p>Grupa badana B: N=146</p> <p>Grupa BSC: N=153</p>	<p>I okres (wstępny): chorzy otrzymywali donosowo 100 mg mometazonu furoinianu w aerozolu (do obydwu nozdrzy, dwa razy dziennie) przez 4 tyg.</p> <p>II etap (właściwy): <u>Grupa badana A:</u> podskórną 300 mg dupilumabu co 2 tygodnie przez 52 tygodnie.</p> <p><u>Grupa badana B:</u> podskórną 300 mg dupilumabu co 2 tygodnie przez pierwsze 24 tygodnie, a następnie co 4 tygodnie do 52 tygodnia badania.</p>	<p>I okres (wstępny): chorzy otrzymywali donosowo 100 mg mometazonu furoinianu w aerozolu (do obydwu nozdrzy, dwa razy dziennie) przez 4 tyg.</p> <p>II etap (właściwy): chorzy otrzymywali podskórną placebo co 2 tygodnie przez 24 tygodnie.</p>
						<p>Leczenie wspomagające: Płukanie nosa roztworem soli, ogólnoustrojowe antybiotyki, krótkoterminowo ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub zabieg chirurgiczny zatokowo-nosowy były dozwolone w razie</p>	

⁷⁾ 0 = brak objawów, 1 = łagodne, 2 = umiarkowana i 3 = ciężka

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (dupilumab)	Komparator (placebo)
				podczas randomizacji ⁸) lub wydzielina z nosa (przednia lub tylna).		potrzeby podczas badania i okresu kontrolnego według uznania badacza.	

⁸ 0 = brak objawów, 1 = łagodne, 2 = umiarkowana i 3 = ciężka

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.6. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [*Jani 2005, Jani 2004*]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań SINUS-24 i SINUS-52

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Zmiana wyniku w dwustronnej endoskopowej skali oceny polipów nosa (NPS, ang. <i>Nasal Polyps Score</i>)	SINUS-24 i SINUS-52	<p>W ramach skali NPS zdobyć można od 0 do maksymalnie 8 punktów. Całkowity wynik jest sumą wyników dla prawego i lewego przewodu nosowego.</p> <p>W skali NPS, polipy po każdej stronie nosa są sklasyfikowane według następujących kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 -> brak polipów; • 1 -> małe polipy w środkowej części przewodu nosowego, nie sięgające poniżej dolnej granicy środkowej małżowiny; • 2 -> polipy sięgające poniżej dolnej granicy środkowej małżowiny; • 3 -> duże polipy osiagające dolną granicę dolnej małżowiny lub polipy przyśrodkowe środkowej małżowiny; • 4 -> duże polipy powodujące całkowitą niedrożność dolnej jamy nosowej). <p>Ocenię poddawane są objawy, które występują u chorego w momencie przeprowadzania oceny.</p> <p>Punktacja polipów oceniana jest za pomocą endoskopii nosa (nagrań wideo z endoskopii nosa). Ocena NPS przeprowadzona jest przez centralnie zaślepioną grupę badaczy.</p> <p>W badaniu SINUS-24 i SINUS-52 zmiana wyniku w skali NPS w 24. tyg. obserwacji względem wartości początkowej stanowiła równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (publikacje: <i>Bachert 2019a, Hopkins 2021, Laidlaw 2021</i>,⁹).</p>	<p>Niższe wyniki w skali NPS wskazują na mniejsze nasilenie choroby a tym samym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Wyższe wyniki wskazują na bardziej rozległe lub ciężkie polipy nosa.</p> <p>Im wyższa zmiana wyniku względem wartości początkowych tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Wynik ≥ 5 oznacza ciężki CRSwNP [Gelardi 2022].</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi FDA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa z polipami nosa zaleca się, aby ocena w skali NPS przeprowadzona była na podstawie nagrań endoskopii nosa przez dwóch lub więcej przeszkolonych i zaślepionych badaczy [FDA 2021].</p> <p>Za istotną klinicznie zmianę uznaje się zmianę o $\geq 1,0$ pkt względem wartości początkowej [Chuang 2022, SINUS-24 i SINUS-52 (Chuang 2021)]</p>

⁹ W publikacji SINUS-24 i SINUS-52 (Mullol 2021) oceniano zmianę w skali NPS w 24. tyg. leczenia w podziale na podgrupy chorych z i bez NSAID-ERD

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Zmianę wyniku w skali NPS oceniano także w 52. tyg. badania (publikacje: <i>Bachert 2019a</i>).</p> <p>Odnotowano również odsetek chorych z co najmniej 1-punktową lub 2-punktową poprawą w punktacji NPS, a także zmianę od wartości początkowej ciężkości zapalenia zatok przynosowych ocenianą za pomocą wizualnej skali analogowej (wynik 0–10 cm, >7 cm wskazujący na ciężkie choroby) i szczytowy przepływ wdechowy przez nos. <i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>.</p> <p>Dodatkowo, W badaniu <i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2022b)</i> oceniano zmianę NPS o ≥ 1 pkt lub redukcję nasilenia dowolnego objawu (przekrwienie / niedrożność nosa, utrata węchu, wyciek z przedniej/tylnej części jamy nosowej) w tygodniu 24. oraz 52. względem wartości początkowej oraz o ≥ 2 pkt lub redukcję nasilenia dowolnego objawu w tygodniu 52. względem wartości początkowej.</p>		
<p>Zmiana wyniku w skali przekrwienia / niedrożności nosa (NC, ang. <i>nasal congestion</i>)</p>	<p><i>SINUS-24 i SINUS-52</i></p>	<p>Nasilenie przekrwienia / niedrożności nosa oceniane jest w skali od 0 do 3 punktów (0 oznacza brak objawów, 1 oznacza objawy łagodne, 2 objawy umiarkowane, natomiast 3 oznacza objawy ciężkie).</p> <p>Zmiana wyniku w skali NC zalicza się do punktów końcowych ocenianych przez chorego (PROs, ang. <i>patient-reported outcomes</i>).</p> <p>Ocenie poddawane są objawy, które wystąpiły u chorego w okresie 24 godzin poprzedzających przeprowadzenie oceny.</p>	<p>Niższe wyniki w skali przekrwienia / niedrożności nosa wskazują na mniejsze nasilenie choroby a tym samym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im wyższa zmiana wyniku względem wartości początkowych tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi FDA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa z polipami nosa zaleca się, aby każda opcja odpowiedzi w ramach skali NC była dobrze zdefiniowana, reprezentowała klinicznie znaczące gradacje i aby analizowała konkretny obszar przekrwienia / niedrożności nosa [FDA 2021].</p> <p>Za istotną klinicznie zmianę uznaje się zmianę o $\geq 1,0$ pkt względem wartości początkowej [Chuang 2022, <i>SINUS-24 i SINUS-52 (Chuang 2021)</i>].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> zmiana wyniku¹⁰ w skali przekrwienia / niedrożności nosa w 24. tyg. obserwacji względem wartości początkowej stanowiła równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (publikacje: <i>Bachert 2019a</i>, <i>Hopkins 2021</i>, <i>Laidlaw 2021</i>). Zmianę wyniku NC oceniano także w 52. tyg. badania (publikacje: <i>Bachert 2019a</i>).</p> <p>Dodatkowo, w badaniu <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (<i>Bachert 2022b</i>) oceniano zmianę NC o ≥ 1 pkt w 52. tyg. obserwacji względem wartości początkowej.</p>		

¹⁰ średni miesięczny wynik

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Zmiana wyniku tomografii komputerowej zatok LMK (Lund-Mackay)</p>	<p><i>SINUS-24 i SINUS-52</i></p>	<p>Na podstawie wyniku tomografii komputerowej zatok ocenia się stopień niedrożności zatok w skali LMK-CT (zakres 0- 24 pkt; dwustronna suma wszystkich zatok i jednostki ujściowo-przedstonkowej).</p> <p>Wykonuje się tomografię komputerową każdego obszaru zatoki przynosowej: (szczękowa, przednia i tylna zatoka sitowa, klinowa, zatoka czołowa po każdej stronie).</p> <p>Wyróżnia się następujące stopnie niedoświetlenia błony śluzowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 -> prawidłowy; • 1 -> częściowa niedrożność; • 2 -> całkowita niedrożność. <p>Analiza zmiany wyniku tomografii komputerowej zatok przeprowadzana jest przez centralnie zaślepioną grupę badaczy.</p> <p>W badaniu <i>SINUS-24 i SINUS-52</i> zmiana wyniku tomografii komputerowej zatok LMK w 24. tyg. obserwacji względem wartości początkowej stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (publikacje: <i>Bachert 2019a, Hopkins 2021, Laidlaw 2021</i>). Zmianę wyniku LMK-CT oceniano także w 52. tyg. badania (publikacje: <i>Bachert 2019a</i>).</p>	<p>Niższy stopień niedrożności zatok w skali LMK-CT wskazuje na mniejsze nasilenie choroby a tym samym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Wyższe wyniki wskazują na większe zacinienie na zdjęciu rentgenowskim.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi FDA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa z polipami nosa wyniki dotyczące obrazowania zatok mogą być analizowane w ramach drugorzędowych punktów końcowych [FDA 2021].</p> <p>Zmiana w skali LMK-CT nie koreluje z objawami chorego, natomiast koreluje z miarami zapalenia zatok przynosowych [Naclerio 2020].</p> <p>Za istotną klinicznie zmianę uznaje się zmianę o ≥ 5 pkt względem wartości początkowej [Chuang 2022, <i>SINUS-24 i SINUS-52 (Chuang 2021)</i>]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Codzienna utrata węchu (LoS, ang. <i>loss of smell</i>) lub upośledzenie węchu</p>	<p><i>SINUS-24 i SINUS-52</i></p>	<p>Utrata węchu oceniana jest w skali od 0 do 3 punktów (0 oznacza brak objawów, 1 oznacza objawy łagodne, 2 objawy umiarkowane, natomiast 3 oznacza objawy ciężkie).</p> <p>Zmiana LoS zalicza się do punktów końcowych ocenianych przez chorego (PROs, ang. <i>patient-reported outcomes</i>).</p> <p>Ocenie poddawane są objawy, które wystąpiły u chorego w okresie 24 godzin poprzedzających przeprowadzenie oceny.</p> <p>W badaniu <i>SINUS-24 i SINUS-52</i> LoS w 24. tyg. obserwacji względem wartości początkowej stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (publikacje: <i>Bachert 2019a, Hopkins 2021</i>). Zmianę LoS oceniano także w 52. tyg. badania (publikacje: <i>Bachert 2019a</i>).</p> <p>Dodatkowo, w badaniu <i>SINUS-24 i SINUS-52</i> (<i>Bachert 2022b</i>) oceniano zmianę LoS o ≥ 1 pkt w 52. tyg. obserwacji względem wartości początkowej.</p>	<p>Mniejsza utrata węchu wskazuje na mniejsze nasilenie choroby a tym samym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi FDA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa z polipami nosa ocena LoS stanowi zalecany drugorzędowy punkt końcowy. Zaleca się, aby do oceny LoS wykorzystywać skalę nasilenia, np. zawierającą się w zakresie 0-3 [FDA 2021].</p> <p>Za istotną klinicznie zmianę uznaje się zmianę o $\geq 1,0$ pkt względem wartości początkowej [Chuang 2022, <i>SINUS-24 i SINUS-52</i> (Chuang 2021)].</p>
<p>Zmiana całościowego wyniku objawów (TSS, ang. <i>Total Symptoms Score</i>)</p>	<p><i>SINUS-24 i SINUS-52</i></p>	<p>TSS jest złożonym punktem końcowym definiowanym jako suma codziennych objawów NC, LoS i wycieku z przedniej/tylnej części jamy nosowej.</p> <p>W ramach TSS zdobyć można od 0 do 9 punktów.</p> <p>Ocenie poddawane są objawy, które wystąpiły u chorego w okresie 24 godzin poprzedzających przeprowadzenie oceny.</p> <p>Zmiana TSS zalicza się do punktów końcowych ocenianych przez chorego (PROs, ang. <i>patient-reported outcomes</i>).</p> <p>W badaniu <i>SINUS-24 i SINUS-52</i> zmiana TSS w 24. tyg. obserwacji względem wartości początkowej stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (publikacje: <i>Bachert 2019a</i>). Zmianę TSS oceniano także w 52. tyg. badania (publikacje: <i>Bachert 2019a</i>).</p>	<p>Niższe wyniki TSS ogółem, a także każdej z jego składowych wskazują na mniejsze nasilenie choroby a tym samym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im wyższa zmiana wyniku względem wartości początkowych tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Wyniki raportowane przez chorych, do których zaliczają się codzienne objawy NC, LoS oraz wyciek z jamy nosowej, oceniają te aspekty terapii, które przekładają się na zmianę stanu zdrowia chorego i jego ogólnego samopoczucia. Są one zatem niezbędne do oceny, czy dana terapia wpływa na poprawę zdrowia chorego w sposób, który jest dla niego znaczący [Ting 2018].</p> <p>Za istotną klinicznie zmianę uznaje się zmianę o ≥ 3 pkt względem wartości początkowej [Chuang 2022, <i>SINUS-24 i SINUS-52</i> (Chuang 2021)].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmiana wyniku testu zatokowo-nosowego (SNOT-22, ang. <i>Sino-Nasal Outcome Test</i>)	<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	<p>Kwestionariusz SNOT-22 ocenia zagadnienia związane z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok. W ramach SNOT-22 analizuje się 5 domen: domena objawów rynologicznych (opisane niżej), objawów obejmujących obszar ucha / twarzy (4 kategorie objawów), dotyczących snu (4 kategorie), funkcjonowania (3 kategorie) i sfery psychologicznej / emocjonalnej (3 kategorie).</p> <p>Domena objawów rynologicznych ocenianych w SNOT-22 obejmuje 6 / 8¹¹ objawów: potrzeba wydmuchiwania nosa, zatkanie nosa, kichanie, katar, gęsta wydzielina z nosa oraz zmniejszone poczucie zapachu/smaku. Oceny nadawane w ramach tej domeny zawierają się w przedziale od 0 do 30 punktów, a za klinicznie istotną zmianę w obrębie tej domeny uważa się zmianę o $\geq 3,8$ pkt.</p> <p>W ramach testu SNOT-22 zdobyć można od 0 do 110 punktów (suma 22 kategorii).</p> <p>W ramach każdej kategorii przyznawane są punkty w zakresie od 0 do 5 (średni wynik dla każdej domeny):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 -> brak problemu; • 1 -> bardzo niewielki problem; • 2 -> łagodny lub niewielki problem; • 3 -> umiarkowany problem; • 4 -> duży problem; • 5 -> problem tak duży, jak to tylko możliwe. <p>Oceny poddawane są objawy, które wystąpiły u chorego w okresie 2 tygodni poprzedzających ocenę. Oceny testu SNOT-22 przeprowadzane są globalnie, przy użyciu miar kotwiczących.</p> <p>W badaniu <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> zmiana wyniku testu SNOT-22 w 24. tyg. obserwacji względem wartości początkowej stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (publikacje: <i>Bachert 2019a</i>, <i>Hopkins 2021</i>,</p>	<p>Niższe wyniki testu SNOT-22 wskazują na mniejsze nasilenie choroby a tym samym skuteczniejsze leczenie. Wyższe wyniki wskazują na większy wpływ przewlekłego zapalenia nosa i zatok na HRQoL.</p>	<p>Test SNOT-22 został oceniony jako jeden z punktów końcowych ocenianych przez chorego, charakteryzujących się wysoką jakością i właściwościami psychometrycznymi w ocenie CRS [Ting 2018].</p> <p>Wskazuje się, że jest to zwalidowany test, uważany także za najbardziej odpowiednie narzędzie pod względem łatwości użycia. Wartości ≥ 50 oznaczają ciężkie zapalenie błony śluzowej i zatok [Gelardi 2022].</p> <p>Wynik jest istotny klinicznie, gdy wynosi $\geq 8,9$ pkt (lub w brazylijskiej wersji MCID ≥ 14 pkt) [<i>Mullol 2022</i>, <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (<i>Han 2021</i>)].</p>

¹¹ W zależności od źródła, w publikacji *Han 2021* jest to 6 pozycji, natomiast w publikacji *Lee 2022* 8 pozycji

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<i>Laidlaw 2021</i>). Zmianę wyniku SNOT-22 oceniano także w 52. tyg. badania (publikacje: <i>Bachert 2019a</i>).		
Zmiana wyniku testu identyfikacji zapachu University of Pennsylvania (UPSIT, ang. <i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>)	<i>SINUS-24 i SINUS-52</i>	<p>Test UPSIT służy do badania węchu, poprzez uwalnianie zapachu z mikrokapsulek z zapachami. Osoba badana proszona jest o wybranie odpowiedniego deskryptora z listy, a więc o identyfikację zapachu [Suwalska 2015].</p> <p>W ramach testu UPSIT zdobyć można od 0 do 40 punktów.</p> <p>Ocenie poddawane są objawy, które występują u chorego w momencie przeprowadzania oceny.</p> <p>W badaniu <i>SINUS-24 i SINUS-52</i> zmiana wyniku testu UPSIT w 24. tyg. obserwacji względem wartości początkowej stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (publikacje: <i>Bachert 2019a, Hopkins 2021</i>)</p> <p>Zmianę wyniku UPSIT oceniano także w 52. tyg. badania (publikacje: <i>Bachert 2019a</i>).</p>	Wyższe wyniki testu UPSIT wskazują na poprawę funkcji węchu a tym samym skuteczniejsze leczenie.	<p>Analiza wyniku testu UPSIT opisywana jest jako metoda badania węchu charakteryzująca się wysoką rzetelnością. Wyniki interpretowane są w zależności od wieku i płci chorego co sprawia, że punkt końcowy jest szeroko stosowany w badaniach klinicznych.</p> <p>W badaniach klinicznych wyniki testu UPSIT mogą być analizowane jako: zmiana wyniku bezwzględnego, modelowana zmiany skorygowana o wiek i płeć, zmiana w poszczególnych kategoriach (od anosmicznych przez hiposmicznych do normosmicznych) lub zmiany w percentylach [Naclerio 2020].</p> <p>Obecnie nie ma potwierdzonego MCID dla testu UPSIT, ale przyjmuje się, że zmiana o około 1,9 punktu byłaby zgodna z MCID [Naclerio 2020].</p> <p>Za istotną klinicznie zmianę uznaje się zmianę o ≥ 8 pkt względem wartości początkowej [Chuang 2022, <i>SINUS-24 i SINUS-52 (Chuang 2021)</i>]</p> <p>W związku z tym należy uznać, że zmiana wyniku testu UPSIT jest punktem istotnym klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Wynik w wizualnej skali analogowej (VAS, ang. <i>Visual Analog Scale</i>) służącej do oceny stopnia nasilenia zapalenia zatok przynosowych i jamy nosowej</p>	<p><i>SINUS-24 i SINUS-52</i></p>	<p>Wynik w skali VAS w CRSwNP służy do oceny stopnia nasilenia zapalenia zatok przynosowych i jamy nosowej. W ramach VAS zdobyć można od 0 do 10 punktów. Stopień nasilenia może zostać sklasyfikowany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łagodny (wynik VAS: 0-3 pkt); • umiarkowany (wynik VAS >3-7 pkt); • ciężki (wynik VAS >7-10 pkt). <p>Wynik równy 0 oznacza, że zapalenie zatok przynosowych i jamy nosowej jest dla chorego nieuciążliwe, natomiast wynik wynoszący 10 wskazuje, że objawy opisać można jako najgorsze, jakie można sobie wyobrazić.</p> <p>Oceny w skali VAS w CRSwNP przeprowadzane są globalnie, przy użyciu miar kotwiczących.</p> <p>Ocenię poddawane są objawy, które występują u chorego w momencie przeprowadzania oceny.</p> <p>Zmianę wyniku w skali VAS dotyczącego oceny stopnia nasilenia zapalenia zatok przynosowych i jamy nosowej przeprowadzono w 24. tyg. leczenia (publikacja <i>Laidlaw 2021</i>).</p>	<p>Niższe wyniki w skali VAS wskazują na mniejsze nasilenie choroby a tym samym skuteczniejsze leczenie. Im wyższa zmiana wyniku względem wartości początkowych tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Poprawa o 1 kategorię dotyczącą zapalenia błony śluzowej nosa i zatok (tj. zmiana stopnia nasilenia zapalenia zatok przynosowych i jamy nosowej z ciężkiego na umiarkowane lub z umiarkowanego na łagodne) może być uznana za klinicznie istotną [<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Han 2021)</i>].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że zmiana wyniku skali VAS w CRSwNP jest punktem istotnym klinicznie.</p>
Bezpieczeństwo				
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p><i>SINUS-24 i SINUS-52</i></p>	<p>Profil bezpieczeństwa oceniano w badaniach <i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i> oraz <i>SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021)</i>.</p> <p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem służącym do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów (MedDRA, ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>).</p> <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="969 320 1111 347">• łagodne.		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 2 publikacje EMA [EMA 2019, ChPL Dupixent®];
- 1 publikacja FDA [FDA 2022];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2022];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 8 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 1 badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych, 6 badań w trakcie rekrutacji chorych oraz 1 badanie przed rekrutacją chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Dupixent®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.12);
- podstawę analizy stanowiła publikacja *Bachert 2019a*, przedstawiająca wyniki dwóch badań *SINUS-24* i *SINUS-52*, w których przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu względem BSC w populacji dorosłych chorych z obustronnym CRSwNP;
- wyniki dla podgrup chorych (m.in. chorych ze współistniejącą astmą czy chorych leczonych i nieleczonych wcześniej chirurgicznie) przedstawione zostały również w postaci wykresów;

-
- uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego (dane cząstkowe dla pośrednich okresów obserwacji nie zostały uwzględnione), gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
 - nie ekstrahowano wyników dotyczących innych grup chorych niż leczonych DUP+BSC 300 mg q2w oraz BSC;
 - w przypadku danych umożliwiających samodzielne obliczenie wartości parametrów OR i RD – dokonywano takich obliczeń wykorzystując program RevMan 5.3. Parametry te opisują dane nieskorygowane i przedstawione zostały w standardowej w tabeli wynikowej;
 - przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń;
 - część danych z publikacji *Laidlaw 2021* została przedstawiona wyłącznie w postaci rycin. Odstąpiono od odczytywania przedziałów ufności z wykresów ze względu na niską jakość rycin.
 - wyniki dotyczące głównych punktów końcowych zostały przedstawione w głównej części dokumentu. Dodatkowe analizy umieszczone zostały w załącznikach;
 - część danych nie była ekstrahowana, gdyż stanowiły one szczegółowe składowe głównych punktów końcowych. Były to między innymi dane dotyczące:
 - wyników składowych tomografii komputerowej zawartych w suplemencie do publikacji głównej *Bachert 2019a (Figure S4.)*;
 - wyników składowych utraty węchu na podstawie punktacji UPSIT zawartych w suplemencie do publikacji głównej *Bachert 2019a (Figure S5.)*;
-

- o podsumowania punktów końcowych skuteczności od 24. do tygodnia 52. w badaniu *SINUS-52* zawartego w suplemencie do publikacji głównej *Bachert 2019a (Figure S7.)*;
- o wyników parametrów krwi (biomarkerów) zawartych w suplemencie do publikacji głównej *Bachert 2019a (Figure S10.)*, które nie stanowią podstawy do wnioskowania na temat skuteczności dupilumabu.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.11.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie dla badań *SINUS-24*, *SINUS-52 (Bachert 2019a)*. Również ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych było niskie dla obu ocenianych badań. Nie zidentyfikowano również innych źródeł błędów systematycznych, które mogły wpływać na jakość badań uwzględnionych w niniejszej analizie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *SINUS-24* oraz *SINUS-52* (Bachert 2019a) wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)		<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Tak, chorych przydzielano losowo do grupy przyjmującej dupilumab w dawce 300 mg lub BSC w stosunku 1:1.	Niskie ryzyko błędu	Tak, chorych przydzielano losowo do grup przyjmujących dupilumab w dawce 300 mg (grupa A: dupilumab co drugi tydzień przez 52 tyg.; grupa B: dupilumab co drugi tydzień do 24 tyg., a następnie co 4 tyg. lub do 52 tyg.) lub do grupy przyjmującej BSC w stosunku 1:1:1.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej lub głosowej. Randomizacja została wykonana za pomocą ClinPhone firmy Parexel ze stratyfikacją na podstawie współistniejącej zaostrzonej przez NLPZ astmy/choroby dróg oddechowych (wizyta 1.), zabiegu chirurgicznego w wywiadzie, kraju. Wielkość bloku randomizacji wynosiła cztery.	Niskie ryzyko błędu	Randomizację przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej lub głosowej. Randomizacja została wykonana za pomocą ClinPhone firmy Parexel ze stratyfikacją na podstawie współistniejącej zaostrzonej przez NLPZ astmy/choroby dróg oddechowych (wizyta 1.), zabiegu chirurgicznego w wywiadzie, kraju. Wielkość bloku randomizacji wynosiła sześć.	Niskie ryzyko błędu
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Chorzy i badacze byli zaślepieni na etapie przydziału do leczenia, lek i BSC były w identycznie napełnionych strzykawkach oznaczonych numerem zestawu. Dane o grupie badanej zostały zamaskowane podczas transferu danych z Parexel do sponsora (do momentu zablokowania bazy danych).	Niskie ryzyko błędu	Chorzy i badacze byli zaślepieni na etapie przydziału do leczenia, lek i BSC były w identycznie napełnionych strzykawkach oznaczonych numerem zestawu. Dane o grupie badanej zostały zamaskowane podczas transferu danych z Parexel do sponsora (do momentu zablokowania bazy danych).	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	SINUS-24 (Bachert 2019a)		SINUS-52 (Bachert 2019a)	
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Wyniki skuteczności zastosowanej terapii (ocena obrazów TK w skali LMK i ocena endoskopowa w skali NPS) oceniane były centralnie z zaślepieniem wyników.</p> <p>Niezależny zewnętrzny Komitet Monitorowania Danych dokonywał regularnej oceny zgromadzonych danych dotyczących bezpieczeństwa.</p>	Niskie ryzyko błędu	<p>Wyniki skuteczności zastosowanej terapii (ocena obrazów TK w skali LMK i ocena endoskopowa w skali NPS) oceniane były centralnie z zaślepieniem wyników.</p> <p>Niezależny zewnętrzny Komitet Monitorowania Danych dokonywał regularnej oceny zgromadzonych danych dotyczących bezpieczeństwa.</p>	Niskie ryzyko błędu
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas trwania odpowiedzi) z różnicą średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (**LSMD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)¹² w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

¹² Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
LSMD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów LSM (ang. <i>least squares mean</i>)

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w

grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.10. Ocena skuteczności DUP+BSC względem BSC

Skuteczność dupilumabu w populacji dorosłych chorych z obustronnym CRSwNP została oceniona na podstawie dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *SINUS-24* i *SINUS-52* (publikacja *Bachert 2019a*) względem następujących punktów końcowych:

Pierwszorzędowe punkty końcowe w 24 tygodniu obserwacji (zmiana wyniku względem wartości początkowej):

- ocena polipowatości nosa (NPS, ang. *nasal polyp score*) – dwustronna endoskopowa skala oceny polipów nosa;
- przekrwienie błony śluzowej nosa (NC, ang. *nasal congestion score*);

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe w 24 tygodniu obserwacji (zmiana wyniku względem wartości początkowej):

- zmiana wyniku tomografii komputerowej zatok LMK (Lunda-MacKaya);
- całkowita ocena objawów (TSS, ang. *total symptom score*);
- test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania (UPSIT, ang. *University of Pennsylvania Smell Identification Test*);
- utrata węchu;
- SNOT-22 (22-pozycja w teście zatokowo-nosowym);
- natężona objętość wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁, *forced expiratory volume in 1 second*);
- kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ACQ-6, ang. *6-item asthma control questionnaire*);

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe w 52. tygodniu obserwacji¹³ (zmiana wyniku względem wartości początkowej):

- ocena polipowatości nosa (NPS, ang. *nasal polyp score*);
- przekrwienie błony śluzowej nosa (NC, ang. *nasal congestion*);
- SNOT-22 (22-pozycja w teście zatokowo-nosowym).

¹³ Pierwszorzędowe punkty końcowe nie były oceniane dla 52 tyg. obserwacji

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Dodatkowo wyniki z podziałem na podgrupy chorych zamieszczono w załączniku w rozdziale 7.7 a niepublikowane dane dla populacji w jak największym stopniu zgodnej w wnioskowaną przedstawiono w załączniku 1.1.

3.10.1. Ocena polipowatości nosa

Zmiana wyniku w dwustronnej endoskopowej skali oceny polipów nosa w 24 tyg. badania była pierwszorzędnym punktem końcowym. Niższe wyniki w skali NPS wskazują na mniejsze nasilenie choroby a tym samym skuteczniejsze leczenie z kolei wyższe wyniki wskazują na bardziej rozległe lub ciężkie polipy nosa. W 24. tyg. obserwacji w badaniu *SINUS-24* i *SINUS-52* wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej (średnia zmiana wyniku odpowiednio -1,89 vs 0,17 oraz -1,71 vs 0,10). Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu *SINUS-52* w 52 tyg. obserwacji (-2,24 vs 0,15). Ponadto za istotną klinicznie uznaje się zmianę o ≥ 1 pkt względem wartości początkowej. Wynik istotny klinicznie uzyskano jedynie dla grupy DUP+BSC.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 6.
Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Ocena polipowatości nosa							
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-1,89 (0,14)	143	0,17 (0,15)	133	-2,06 (-2,43; -1,69)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-24 i SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-1,71 (0,11)	295	0,10 (0,14)	153	-1,80 (-2,10; -1,51)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	52 tyg.	-2,24 (0,15)	150	0,15 (0,15)	153	-2,40 (-2,77; -2,02)	TAK p<0,0001

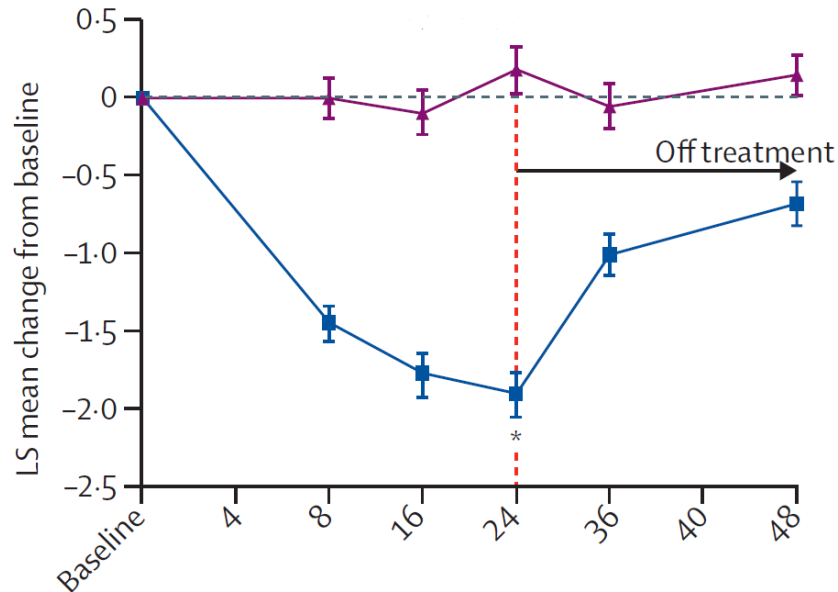
*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość podana przez autorów publikacji

Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające średnie zmiany wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych dla 48 tygodni (24 tygodnie terapii + 24 tygodnie – po przerwaniu terapii) w badaniu *SINUS-24* oraz 52 tygodni w badaniu *SINUS-52*. W badaniu *SINUS-24* przerwanie terapii skutkowało pogorszeniem wyników leczenia.

Rysunek 3.
Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych – badanie SINUS-24

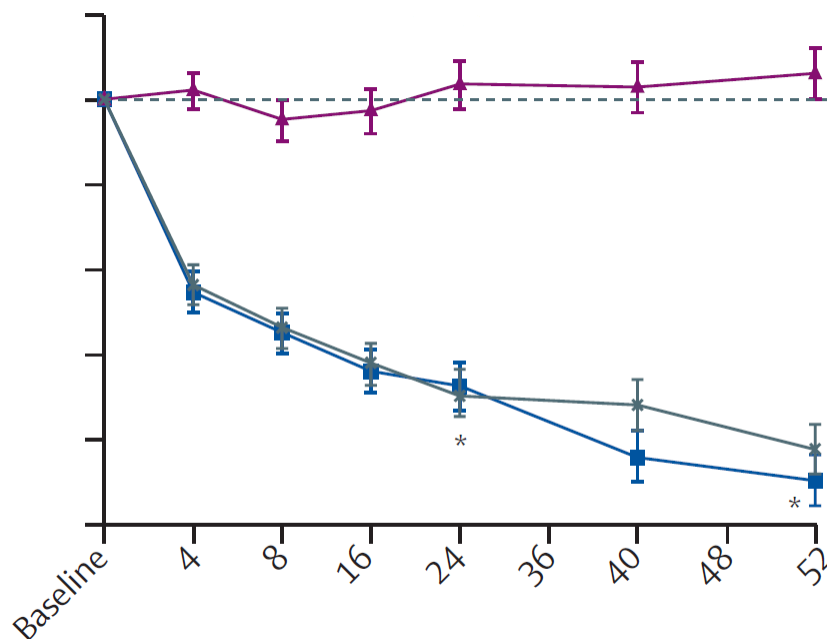


Źródło: *Bachert 2019a*

BSC – kolor fioletowy, DUP+BSC – kolor niebieski, kolor czerwony – zakończenie leczenia w 24. tygodniu

* $p < 0,0001$

Rysunek 4.
Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych – badanie SINUS-52



Źródło: *Bachert 2019a*

BSC – kolor fioletowy, DUP+BSC q2w – kolor niebieski, DUP+BSC q2w-q4w – kolor szary

* $p < 0,0001$

W badaniach *SINUS-24* oraz *SINUS-52* analizowano również poprawę oceny polipowości nosa o co najmniej 1 oraz co najmniej 2 punkty. We wszystkich punktach końcowych wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe wyniki poniżej.

Tabela 7.
Częstość występowania poprawy w ocenie polipowości nosa

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)*	IS**
		n (%)	N	n (%)	N		
Ocena polipowości nosa poprawa o co najmniej 1 pkt							
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	93 (65,0)	143	23 (17,3)	133	9,493 (5,296; 17,016)	TAK
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	183 (62,0)	295	16 (10,5)	153	13,586 (7,651; 24,126)	TAK
Ocena polipowości nosa poprawa o co najmniej 2 pkt							
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	66 (46,2)	143	6 (4,5)	133	18,566 (7,598; 45,366)	TAK
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	136 (46,1)	295	1 (0,7)	153	106,788 (16,105; 708,095)	TAK

*wartość podana przez autorów publikacji

**interpretacja istotności statystycznej na podstawie podanych wartości OR, odstąpiono od obliczania RD ze względu na brak możliwości przeprowadzenia obliczeń w sposób spójny z autorami publikacji.

3.10.2. Przekrwienie błony śluzowej nosa

Zmiana wyniku w skali przekrwienia błony śluzowej nosa w 24 tyg. badania była pierwszorzędnym punktem końcowym. Niższe wyniki w skali NC wskazują na mniejsze nasilenie choroby a tym samym skuteczniejsze leczenie z kolei wyższe wyniki wskazują na większe przekrwienie błony śluzowej nosa. W 24. tyg. obserwacji w badaniu *SINUS-24* i *SINUS-52* wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej (średnia zmiana wyniku odpowiednio -1,34 vs -0,45 oraz -1,25 vs -0,38). Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu *SINUS-52* w 52 tyg. obserwacji (-1,35 vs -0,37). Ponadto za istotną klinicznie uznaje się zmianę o ≥ 1 pkt względem wartości początkowej. Wynik istotny klinicznie uzyskano jedynie dla grupy DUP+BSC.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 8.
Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Przekrwienie błony śluzowej nosa							
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-1,34 (0,07)	143	-0,45 (0,07)	133	-0,89 (-1,07; -0,71)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-24 i SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-1,25 (0,06)	295	-0,38 (0,07)	153	-0,87 (-1,03; -0,71)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	52 tyg.	-1,35 (0,07)	150	-0,37 (0,08)	153	-0,98 (-1,17; -0,79)	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

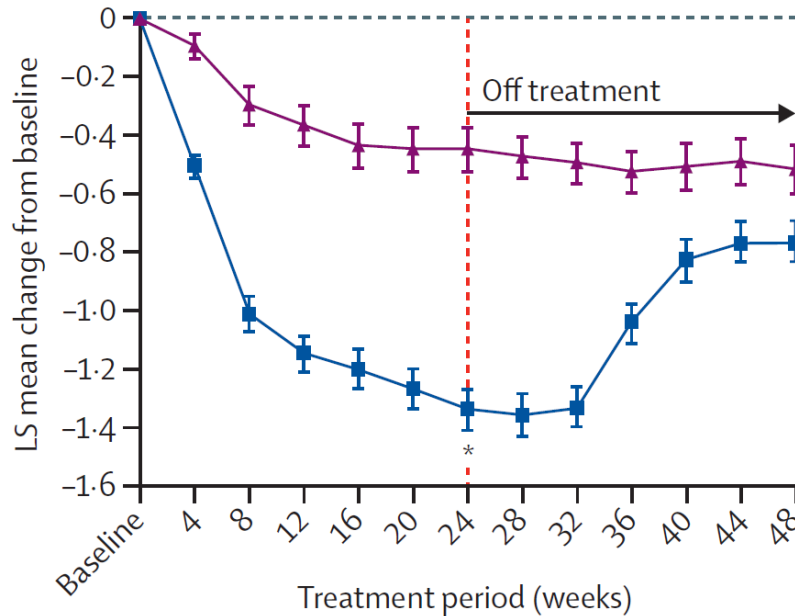
**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów;

***wartość podana przez autorów publikacji.

Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające średnie zmiany wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa względem wartości początkowych dla 48 tygodni (24 tygodnie terapii + 24 tygodnie – po przerwaniu terapii) w badaniu *SINUS-24* oraz 52 tygodni w badaniu *SINUS-52*. W badaniu *SINUS-24* przerwanie terapii skutkowało pogorszeniem wyników leczenia.

Rysunek 5.

Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa względem wartości początkowych – badanie SINUS-24

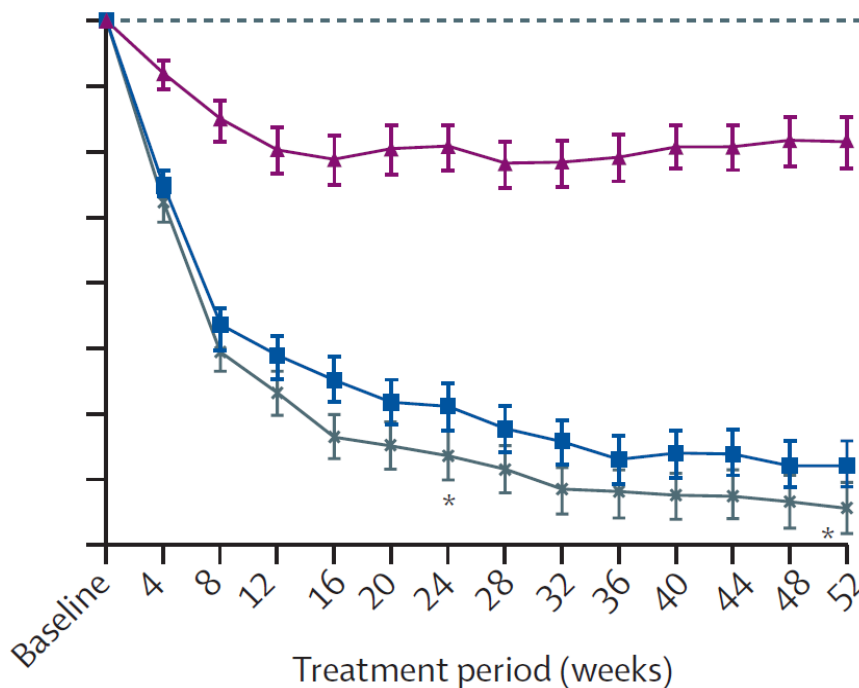


Źródło: Bachert 2019a

BSC – kolor fioletowy, DUP+BSC – kolor niebieski, kolor czerwony – zakończenie leczenia w 24. tygodniu, *p<0,0001

Rysunek 6.

Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa względem wartości początkowych – badanie SINUS-52



Źródło: Bachert 2019a

BSC – kolor fioletowy, DUP+BSC q2w – kolor niebieski, DUP+BSC q2w-q4w – kolor szary

3.10.3. Wynik tomografii komputerowej zatok LMK

Zmiana wyniku tomografii komputerowej zatok w skali LMK w 24 tyg. badania była kluczowym drugorzędowym punktem końcowym. Niższe wyniki w skali LMK wskazują na mniejsze nasilenie choroby a tym samym skuteczniejsze leczenie z kolei wyższe wyniki wskazują na cięższy przebieg choroby. W 24. tyg. obserwacji w badaniu *SINUS-24* wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej (średnia zmiana wyniku: -8,18 vs -0,74). Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu *SINUS-52* w 24. tyg. obserwacji (-5,21 vs -0,09). Ponadto za istotną klinicznie uznaje się zmianę o ≥ 5 pkt względem wartości początkowej. Wynik istotny klinicznie uzyskano jedynie dla grupy DUP+BSC.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 9.
Średnia zmiana wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Wynik tomografii komputerowej zatok LMK							
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-8,18 (0,34)	143	-0,74 (0,37)	133	-7,44 (-8,35; -6,53)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-5,21 (0,24)	295	-0,09 (0,31)	153	-5,13 (-5,80; -4,46)	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

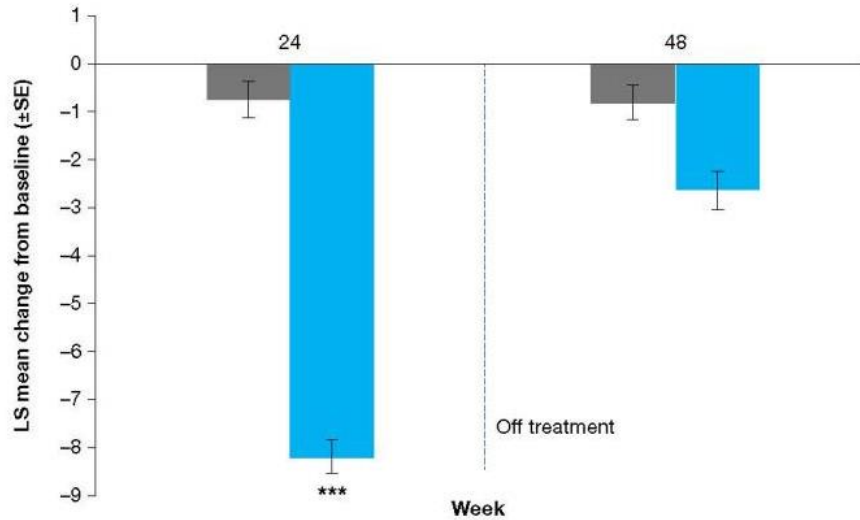
**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość podana przez autorów publikacji

Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające średnie zmiany wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych dla 48 tygodni (24 tygodnie terapii + 24 tygodnie – po przerwaniu terapii) w badaniu *SINUS-24* oraz 52 tygodni w badaniu *SINUS-52*. W badaniu *SINUS-24* przerwanie terapii skutkowało pogorszeniem wyników leczenia.

Rysunek 7.

Średnia zmiana wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych – badanie SINUS-24



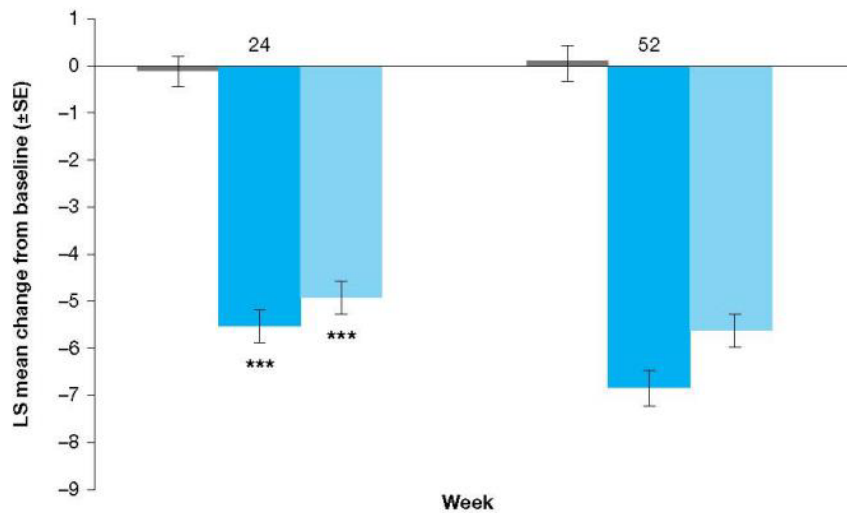
Źródło: *Bachert 2019a*

BSC – kolor szary, DUP+BSC – kolor niebieski

***p<0,0001

Rysunek 8.

Średnia zmiana wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych – badanie SINUS-52



Źródło: *Bachert 2019a*

BSC – kolor szary, DUP+BSC q2w – kolor niebieski, DUP+BSC q2w-q4w – kolor jasnoniebieski

***p<0,0001

3.10.4. Całkowita ocena objawów

Zmiana wyniku całkowitej oceny objawów w 24 tyg. badania była kluczowym drugorzędowym punktem końcowym. Niższe wyniki w skali LMK wskazują na mniejsze nasilenie choroby a tym samym skuteczniejsze leczenie, z kolei wyższe wyniki wskazują na większą uciążliwość objawów. W 24. tyg. obserwacji w badaniu *SINUS-24* wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej (średnia zmiana wyniku: -3,77 vs -1,17). Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu *SINUS-52* w 24. tyg. obserwacji (-3,45 vs -1,00). Ponadto za istotną klinicznie uznaje się zmianę o ≥ 3 pkt względem wartości początkowej. Wynik istotny klinicznie uzyskano jedynie dla grupy DUP+BSC.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 10.
Średnia zmiana wyniku w całkowitej ocenie objawów względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
TSS							
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-3,77 (0,16)	143	-1,17 (0,17)	133	-2,61 (-3,04; -2,17)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-3,45 (0,15)	295	-1,00 (0,20)	153	-2,44 (-2,87; -2,02)	TAK p<0,0001

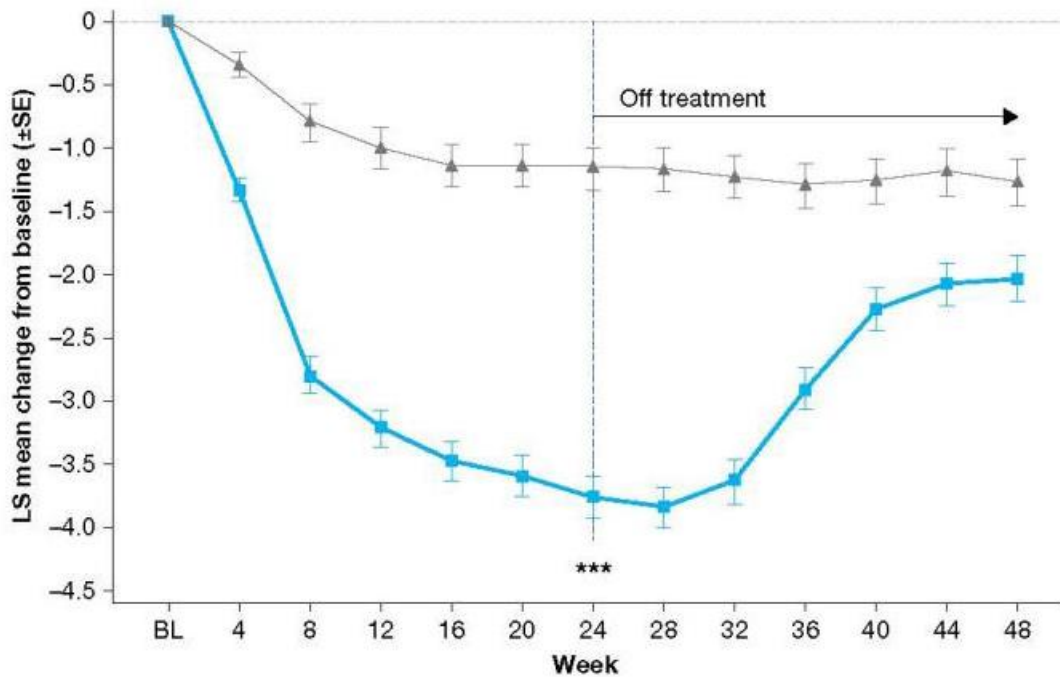
*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość podana przez autorów publikacji

Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające średnie zmiany wyniku w całkowitej ocenie objawów względem wartości początkowych dla 48 tygodni (24 tygodnie terapii + 24 tygodnie – po przerwaniu terapii) w badaniu *SINUS-24* oraz 52 tygodni w badaniu *SINUS-52*. W badaniu *SINUS-24* przerwanie terapii skutkowało pogorszeniem wyników leczenia.

Rysunek 9.
Średnia zmiana wyniku w całkowitej ocenie objawów względem wartości początkowych – badanie SINUS-24



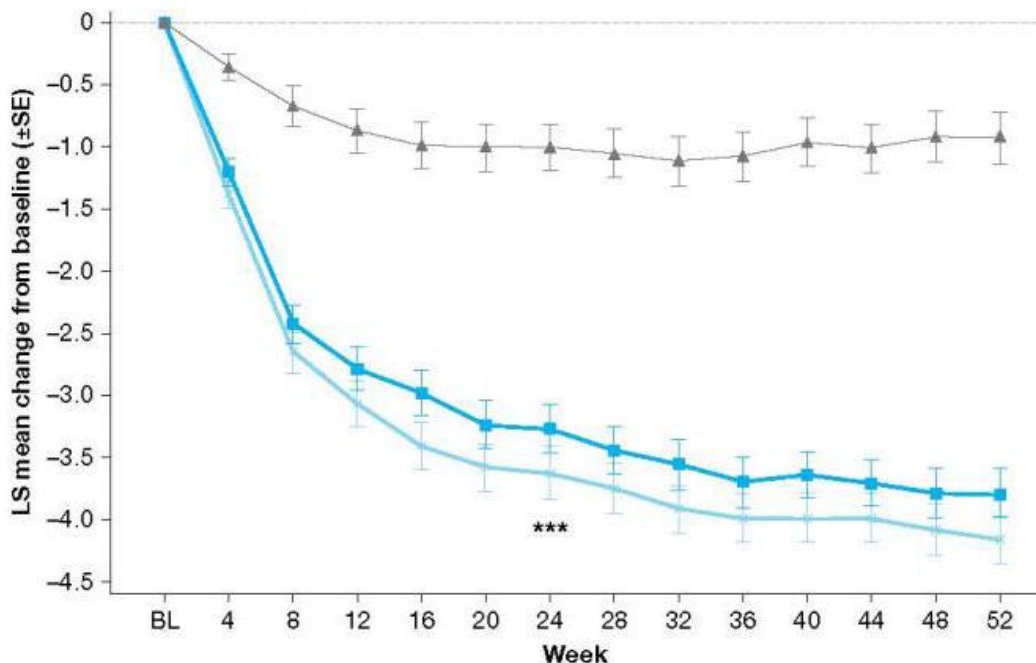
Źródło: *Bachert 2019a*

BSC – kolor szary, DUP+BSC – kolor niebieski, pionowa przerywana linia – zakończenie leczenia w 24. tygodniu

*** $p < 0,0001$

Rysunek 10.

Średnia zmiana wyniku w całkowitej ocenie objawów względem wartości początkowych – badanie SINUS-52



Źródło: Bachert 2019a

BSC – kolor szary, DUP+BSC q2w – kolor niebieski, DUP+BSC q2w-q4w – kolor jasnoniebieski

***p<0,0001

3.10.5. UPSIT

Zmiana wyniku w teście identyfikacji zapachu University of Pennsylvania w 24 tyg. badania była kluczowym drugorzędowym punktem końcowym. Wyższe wyniki w teście UPSIT wskazują na poprawę węchu a tym samym skuteczniejsze leczenie z kolei niższe wyniki wskazują na upośledzenie węchu oraz na większe nasilenie choroby. W 24. tyg. obserwacji w badaniu SINUS-24 wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej (średnia zmiana wyniku: 11,26 vs 0,70). Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu SINUS-52 w 24. tyg. obserwacji (9,71 vs -0,81). Ponadto za istotną klinicznie uznaje się zmianę o ≥ 8 pkt względem wartości początkowej. Wynik istotny klinicznie uzyskano jedynie dla grupy DUP+BSC.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 11.

Średnia zmiana wyniku w teście identyfikacji zapachu University of Pennsylvania względem wartości początkowych

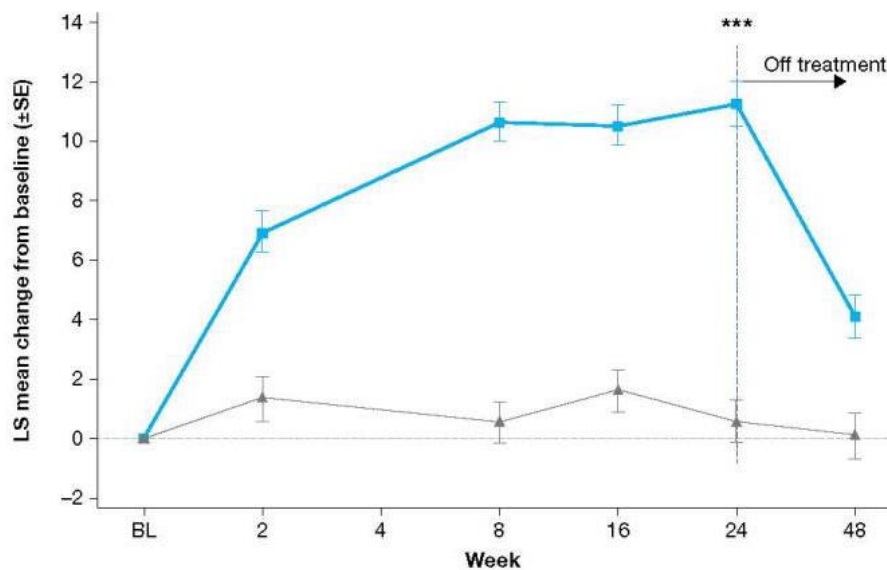
Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	11,26 (0,67)	143	0,70 (0,71)	133	10,56 (8,79; 12,34)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	9,71 (0,56)	295	-0,81 (0,71)	153	10,52 (8,98; 12,07)	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*), **wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów, ***wartość podana przez autorów publikacji

Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające średnie zmiany wyniku w teście identyfikacji zapachu University of Pennsylvania względem wartości początkowych dla 48 tygodni (24 tygodnie terapii + 24 tygodnie – po przerwaniu terapii) w badaniu *SINUS-24* oraz 52 tygodni w badaniu *SINUS-52*. W badaniu *SINUS-24* przerwanie terapii skutkowało pogorszeniem wyników leczenia.

Rysunek 11.

Średnia zmiana wyniku w teście UPSIT względem wartości początkowych – badanie *SINUS-24*

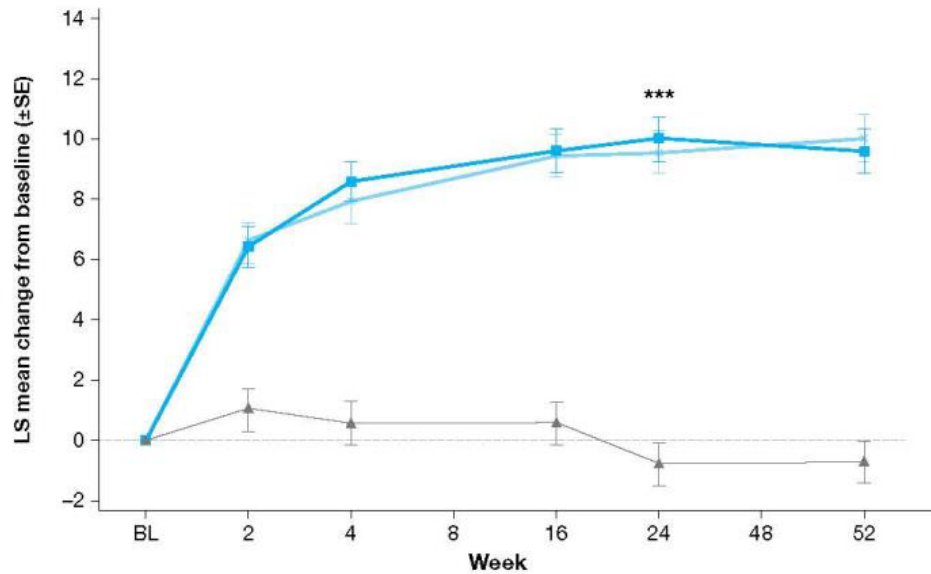


Źródło: Bachert 2019a

BSC – kolor szary, DUP+BSC – kolor niebieski, pionowa przerywana linia – zakończenie leczenia w 24. tygodniu, ***p<0,0001

Rysunek 12.

Średnia zmiana wyniku w teście UPSIT względem wartości początkowych – badanie SINUS-52



Źródło: *Bachert 2019a*

BSC – kolor szary, DUP+BSC q2w – kolor niebieski, DUP+BSC q2w-q4w – kolor jasnoniebieski

*** $p < 0,0001$

3.10.6. Utrata węchu

Zmiana w utracie węchu w 24 tyg. badania była kluczowym drugorzędowym punktem końcowym. Niższe wyniki wskazują na poprawę węchu a tym samym skuteczniejsze leczenie, z kolei wyższe wyniki wskazują na upośledzenie węchu oraz na większe nasilenie choroby. W 24. tyg. obserwacji w badaniu *SINUS-24* wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej (średnia zmiana wyniku: -1,41 vs -0,29). Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu *SINUS-52* w 24. tyg. obserwacji (-1,21 vs -0,23).

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 12.
Średnia zmiana wyniku w utracie węchu względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Utrata węchu							
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-1,41 (0,07)	143	-0,29 (0,07)	133	-1,12 (-1,31; -0,93)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-1,21 (0,06)	295	-0,23 (0,08)	153	-0,98 (-1,15; -0,81)	TAK p<0,0001

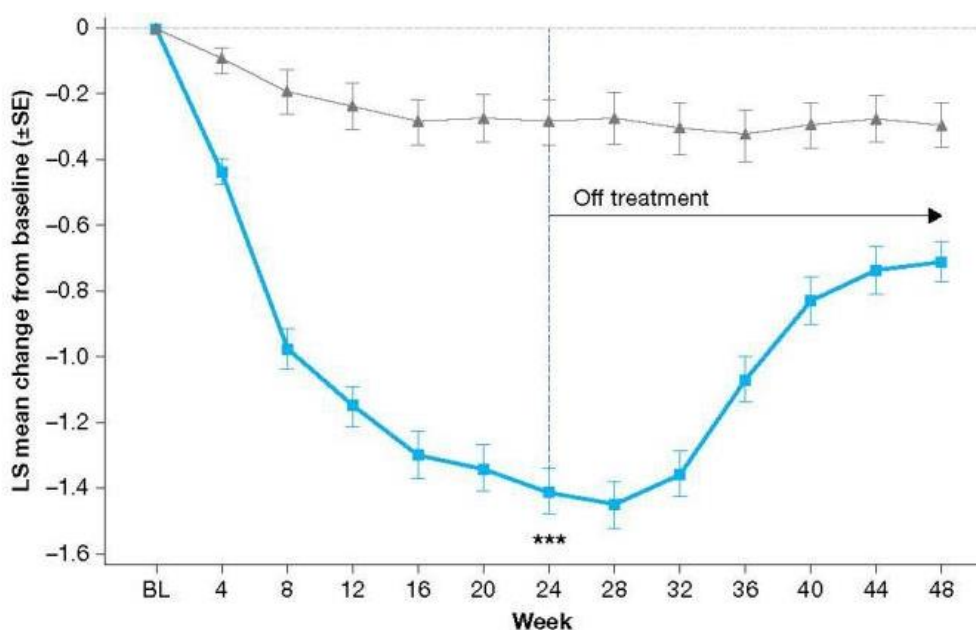
*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*);

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów;

***wartość podana przez autorów publikacji.

Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające średnie zmiany wyniku w utracie węchu względem wartości początkowych dla 48 tygodni (24 tygodnie terapii + 24 tygodnie – przerwanie terapii) w badaniu *SINUS-24* oraz 52 tygodni w badaniu *SINUS-52*. W badaniu *SINUS-24* przerwanie terapii skutkowało pogorszeniem wyników leczenia.

Rysunek 13.
Średnia zmiana wyniku w utracie węchu względem wartości początkowych – badanie *SINUS-24*



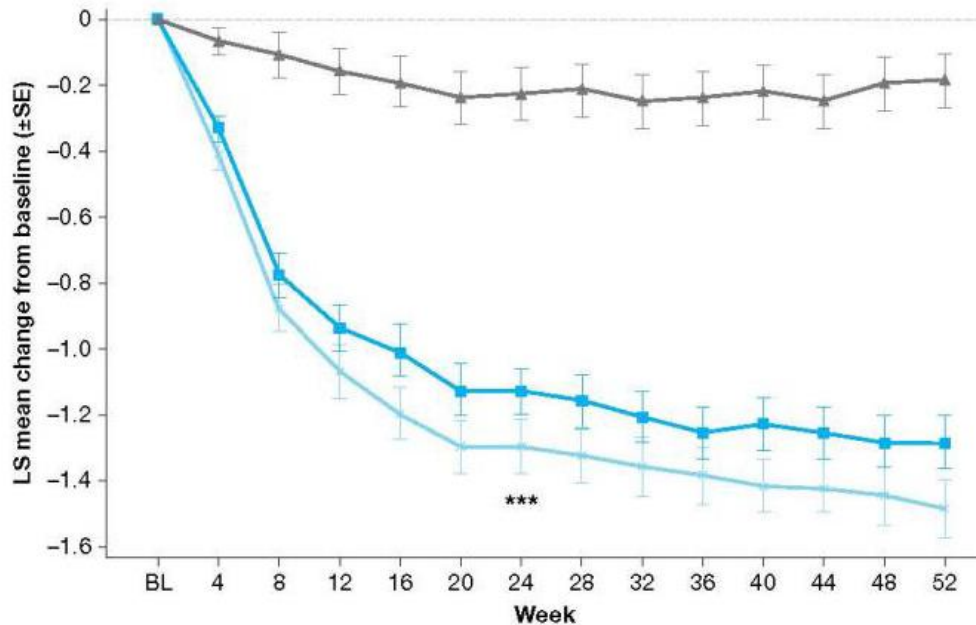
Źródło: *Bachert 2019a*

BSC – kolor szary, DUP+BSC – kolor niebieski, pionowa przerywana linia – zakończenie leczenia w 24. tygodniu

***p<0,0001

Rysunek 14.

Średnia zmiana wyniku w utracie węchu względem wartości początkowych – badanie SINUS-52



Źródło: *Bachert 2019a*

BSC – kolor szary, DUP+BSC q2w – kolor niebieski, DUP+BSC q2w-q4w – kolor jasnoniebieski

***p<0,0001

3.10.7. SNOT-22

Zmiana wyniku w SNOT-22 w 24 tyg. badania była kluczowym drugorzędowym punktem końcowym. Niższe wyniki w SNOT-22 wskazują na zmniejszenie nasilenia choroby a tym samym skuteczniejsze leczenie, z kolei wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby. W 24. tyg. obserwacji w badaniu *SINUS-24* i *SINUS-52* wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej (średnia zmiana wyniku odpowiednio -30,43 vs -9,31 oraz -27,77 vs -10,40). Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu *SINUS-52* w 52 tyg. obserwacji (-29,84 vs -8,88). Ponadto wynik jest istotny klinicznie, gdy wynosi $\geq 8,9$ pkt. Wynik istotny klinicznie uzyskano dla obu badanych grup, jednak co istotne redukcja wyników w skali SNOT-22 była około trzykrotnie wyższa w grupie stosującej dupilumab.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 13.
Średnia zmiana wyniku w SNOT-22 względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
SNOT-22							
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-30,43 (1,54)	143	-9,31 (1,62)	133	-21,12 (-25,17; -17,06)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-24 i SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-27,77 (1,26)	295	-10,40 (1,61)	153	-17,36 (-20,87; -13,85)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	52 tyg.	-29,84 (1,63)	150	-8,88 (1,61)	153	-20,96 (-25,03; 16,89)	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*);

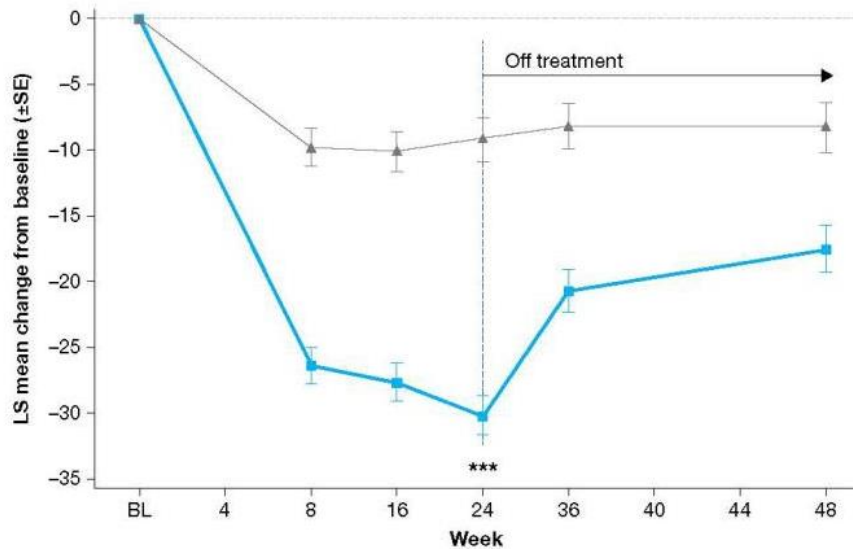
**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów;

***wartość podana przez autorów publikacji.

Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające średnie zmiany wyniku w SNOT-22 względem wartości początkowych dla 48 tygodni (24 tygodnie terapii + 24 tygodnie – po przerwaniu terapii) w badaniu *SINUS-24* oraz 52 tygodni w badaniu *SINUS-52*.

W badaniu *SINUS-24* przerwanie terapii skutkowało pogorszeniem wyników leczenia.

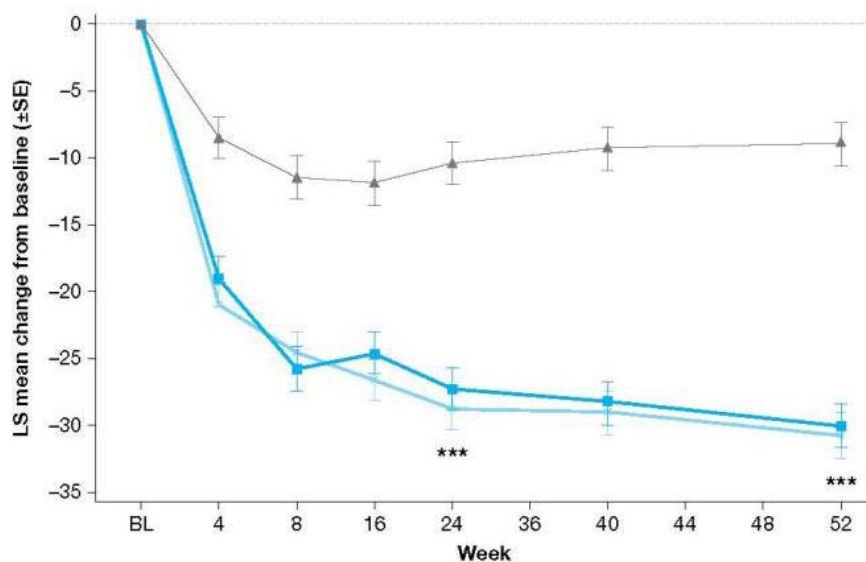
Rysunek 15.
Średnia zmiana wyniku w SNOT-22 względem wartości początkowych – badanie SINUS-24



Źródło: *Bachert 2019a*

BSC – kolor szary, DUP+BSC – kolor niebieski, pionowa przerywana linia – zakończenie leczenia w 24. tygodniu *** $p < 0,0001$

Rysunek 16.
Średnia zmiana wyniku w SNOT-22 względem wartości początkowych – badanie SINUS-52



Źródło: *Bachert 2019a*

BSC – kolor szary, DUP+BSC q2w – kolor niebieski, DUP+BSC q2w-q4w – kolor jasnoniebieski
*** $p < 0,0001$

3.10.8. Punkty końcowe dotyczące astmy

Dodatkowo w analizach badania *SINUS-24* oraz *SINUS-52* znalazły się dane dotyczące średniej zmiany wyników dotyczących astmy (FEV₁, ang. *forced expiratory volume in 1 s.* oraz ACQ, ang. *six-item Asthma Control Questionnaire*). We wszystkich punktach końcowych wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 14.

Średnia zmiana wyników skuteczności względem wartości początkowych u chorych ze współistniejącą astmą

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
FEV₁							
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	0,15 (0,05)	82	-0,06 (0,05)	76	0,21 (0,10; 0,33)	TAK p=0,0004
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	0,17 (0,04)	176	-0,05 (0,05)	91	0,21 (0,11; 0,32)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	0,14 (0,03)	258	-0,07 (0,04)	170	0,21 (0,13; 0,29)	TAK p<0,0001
ACQ-6							
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-1,00 (0,10)	82	-0,24 (0,10)	76	-0,76 (-1,00; -0,51)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-0,78 (0,07)	176	0,08 (0,09)	91	-0,87 (-1,07; -0,66)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-0,84 (0,06)	258	-0,02 (0,07)	170	-0,82 (-0,98; -0,67)	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość podana przez autorów publikacji

3.10.9. Leczenie ratunkowe (kortykosteroidy ogólnoustrojowe/zabiegi chirurgiczne)

W badaniach *SINUS-24* oraz *SINUS-52* przedstawiono także wyniki dotyczące liczby chorych wymagających terapii ratunkowej za pomocą ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub operacji polipów nosa. Istotnie statystycznie niższy odsetek chorych stosował terapię ratunkową.

Szczegółowe wyniki poniżej.

Tabela 15.

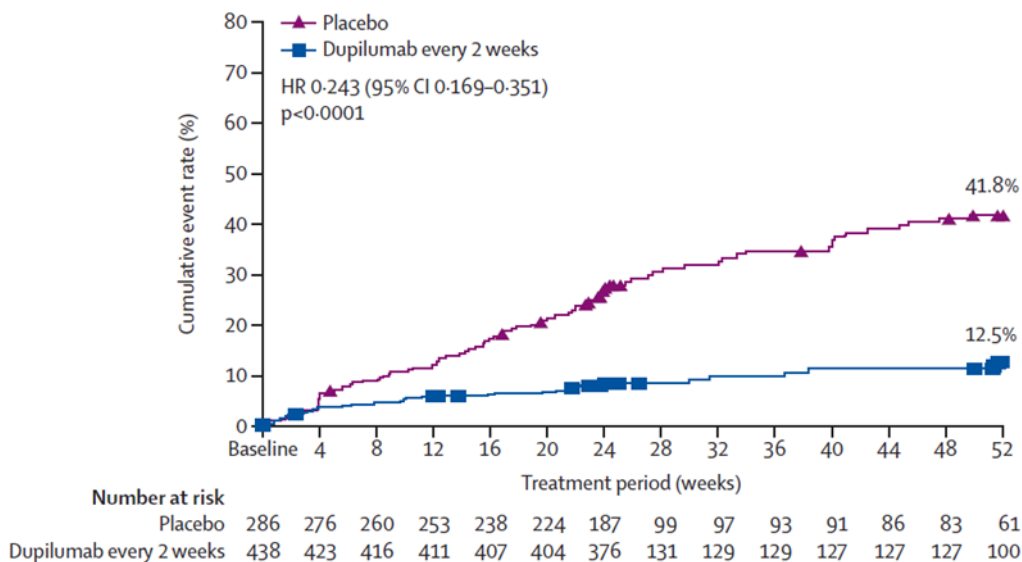
Liczba chorych wymagających terapii ratunkowej za pomocą ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub operacji polipów nosa

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		HR (95% CI)*	IS*
		n (%)	N	n (%)	N		
Ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub operacja polipów nosa							
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	42 (9,6)	438	97 (33,9)	286	0,243 (0,169; 0,351)	TAK p<0,0001
Ogólnoustrojowe kortykosteroidy							
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	41 (9,4)	438	88 (30,8)	286	0,261 (0,179; 0,379)	b/d
Operacja polipów nosa							
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	5 (1,1)	438	22 (7,7)	286	0,174 (0,066; 0,462)	b/d

*wartość podana przez autorów publikacji

Rysunek 17.

Czas do pierwszego ogólnoustrojowego zastosowania kortykosteroidów lub operacji polipów nosa w okresie leczenia w analizie zbiorczej badań *SINUS-24* i *SINUS-52* – publikacja *Bachert 2019a*



3.11. Ocena skuteczności DUP+BSC względem BSC z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych leczonych chirurgicznie

Skuteczność dupilumabu w populacji dorosłych chorych z obustronnym CRSwNP została oceniona również w podziale na podgrupy chorych. Podgrupy obejmowały chorych w zależności od ilości wykonanych zabiegów chirurgicznych oraz czasu jaki upłynął od ostatniego zabiegu na podstawie połączonych wyników dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *SINUS-24* i *SINUS-52* (publikacja *Hopkins 2021*) względem zmiany następujących punktów końcowych:

- ocena polipowatości nosa (NPS, ang. *nasal polyp score*);
- przekrwienie błony śluzowej nosa (NC, ang. *nasal congestion*);
- zmiana wyniku tomografii komputerowej zatok LMK (Lunda-MacKaya);
- test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania (UPSIT, ang. *University of Pennsylvania Smell Identification Test*);
- utrata węchu;
- SNOT-22 (22-pozycja w teście zatokowo-nosowym);

Analizy w podgrupach dla oceny skuteczności dupilumabu w porównaniu z placebo pod względem liczby wcześniejszych operacji zatok i czasu od ostatniej operacji zatok były zgodne z wynikami dla populacji ogólnej (publikacja *Bachert 2019a*), a różnice średnich (obliczone metodą najmniejszych kwadratów – LSMD) dla zmiany wyników względem wartości początkowej wskazują na korzyść dupilumabu dla wszystkich punktów końcowych, niezależnie od liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych zatok czy czasu od ostatniego zabiegu. Analiza pod względem liczby wcześniejszych operacji zatok wykazała podobną poprawę w przypadku stosowania dupilumabu w porównaniu z grupą kontrolną u chorych z 1, 2 lub ≥ 3 wcześniejszymi operacjami zatok dla większości punktów końcowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Ocena polipowatości nosa

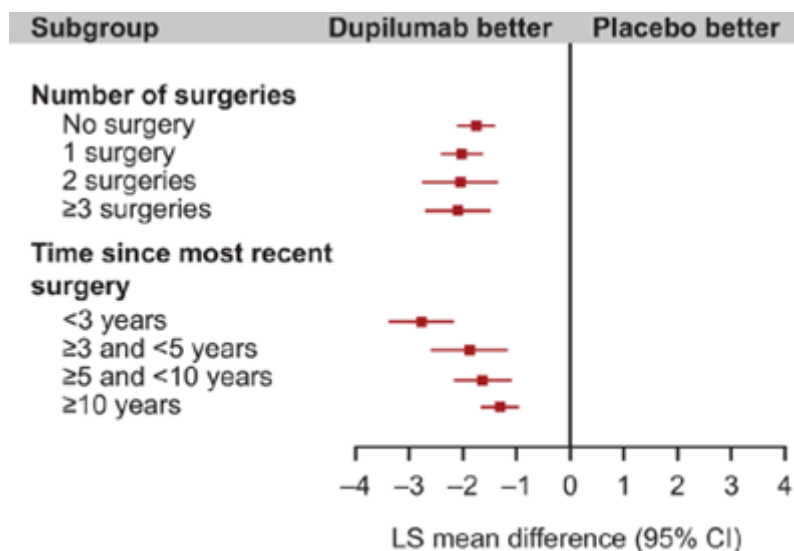
Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie we wszystkich podgrupach chorych wykazano przewagę DUP+BSC nad BSC w zakresie zmiany wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych. Skuteczność dupilumabu w porównaniu z BSC była na ogół większa u chorych po niedawnej operacji, z wyraźniejszą poprawą obserwowaną u chorych, którzy przeszli operację w ciągu 3 lat w porównaniu z chorymi, których czas od ostatniej operacji był dłuższy.

Wykazano również istotną statystycznie przewagę terapii DUP+BSC nad BSC w zakresie częstości występowania poprawy wyniku NPS ≥ 1 w przypadku wszystkich podgrup chorych. W przypadku występowania poprawy wyniku NPS ≥ 1 dane są ograniczone ze względu na bardzo małą liczbę odpowiedzi w grupie BSC.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Rysunek 18.

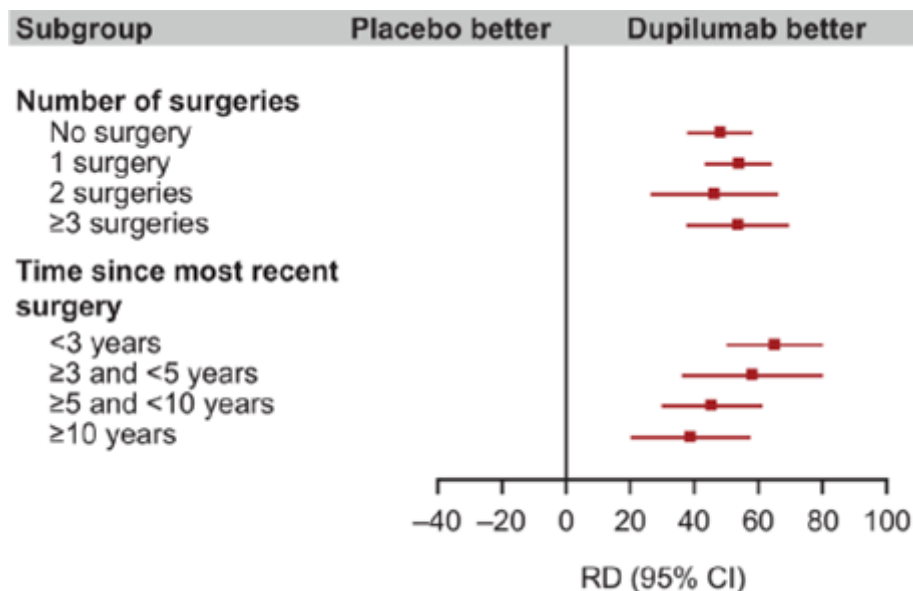
Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych – badanie *SINUS-24* i *SINUS-52*



Źródło: Hopkins 2021

Rysunek 19.

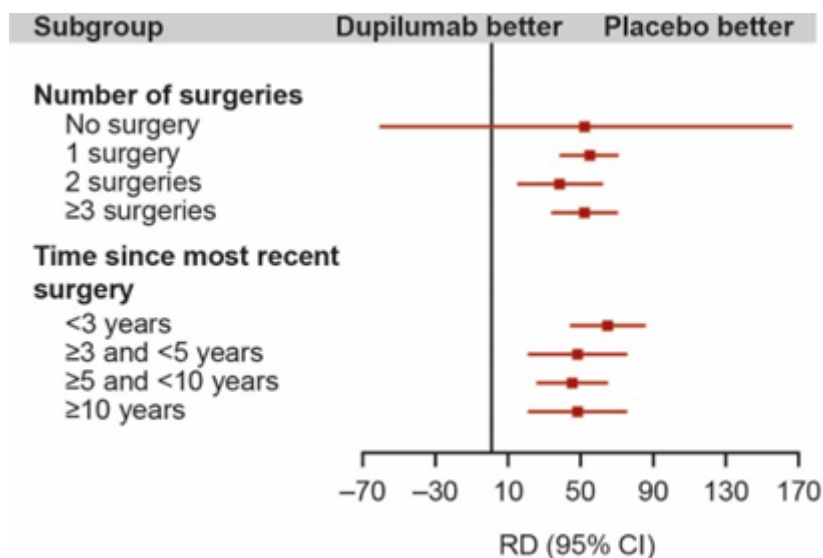
Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa (poprawa ≥ 1) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-24* i *SINUS-52*



Źródło: Hopkins 2021

Rysunek 20.

Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa (poprawa ≥ 2) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-24* i *SINUS-52*



Źródło: Hopkins 2021

3.11.2. Przekrwienie błony śluzowej nosa

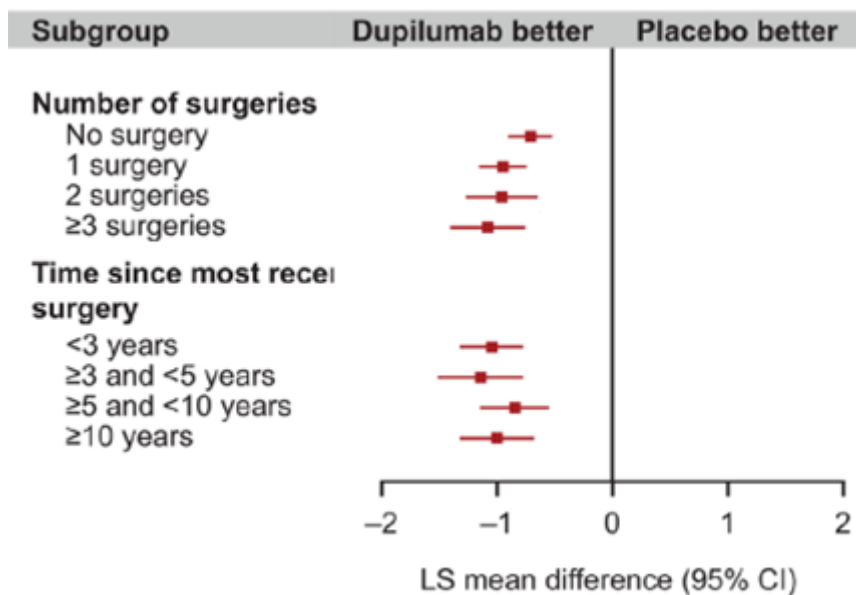
Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie we wszystkich podgrupach chorych wykazano przewagę DUP+BSC nad BSC w zakresie zmiany wyniku w ocenie przekrwienia

błony śluzowej nosa względem wartości początkowych. Stosowanie dupilumabu wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą w porównaniu z BSC u chorych wcześniejszymi operacjami zatok niż u chorych bez wcześniejszej operacji. Wykazano również istotną statystycznie przewagę terapii DUP+BSC nad BSC w zakresie częstości występowania poprawy wyniku NC ≥ 1 w przypadku wszystkich podgrup chorych.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Rysunek 21.

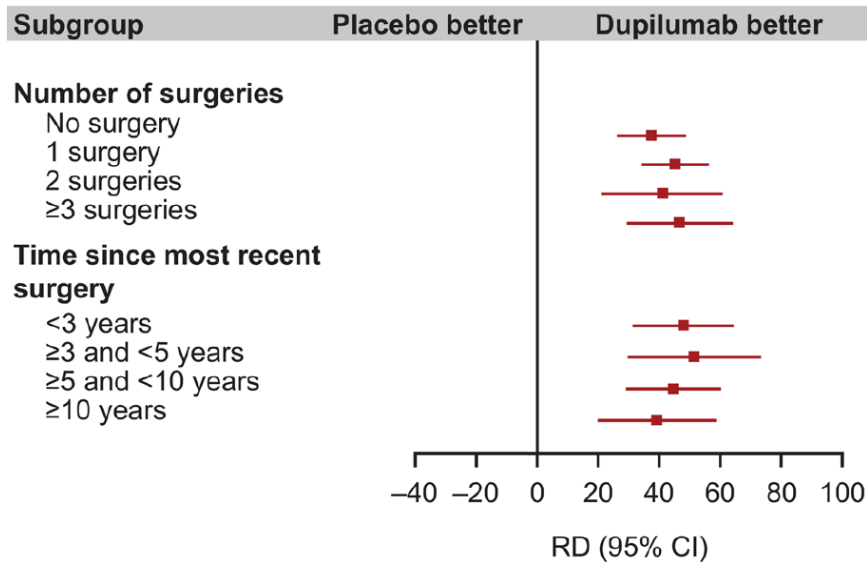
Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa względem wartości początkowych – SINUS-24 i SINUS-52



Źródło: Hopkins 2021

Rysunek 22.

Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa (poprawa ≥ 1) względem wartości początkowych – SINUS-24 i SINUS-52



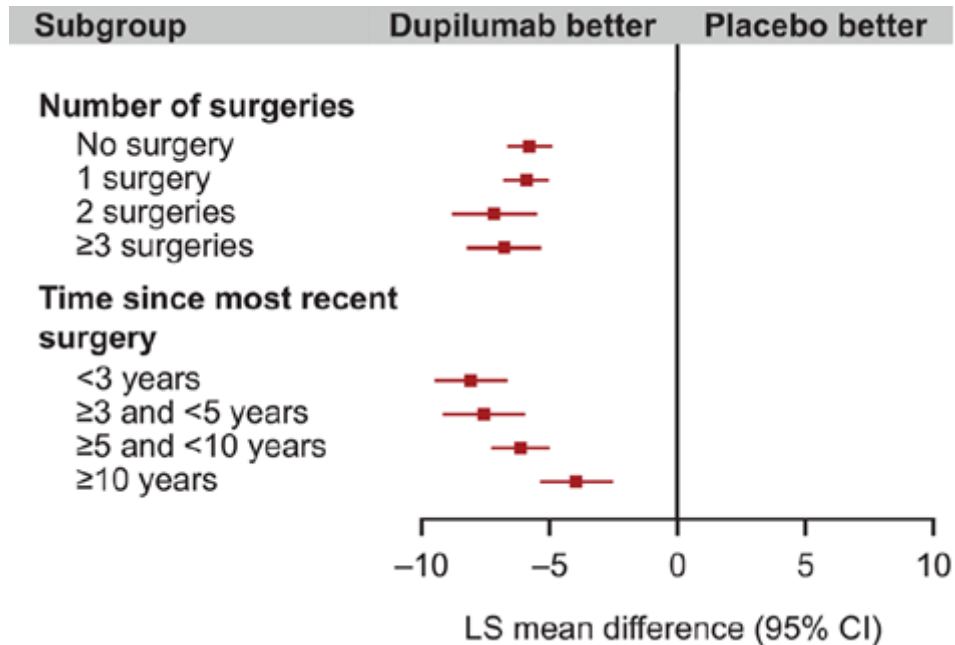
3.11.3. Wynik tomografii komputerowej zatok LMK

Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie we wszystkich podgrupach chorych wykazano przewagę DUP+BSC nad BSC w zakresie zmiany wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych. Skuteczność dupilumabu w porównaniu z BSC była na ogół większa u chorych po niedawnej operacji, z wyraźniejszą poprawą obserwowaną u chorych, którzy przeszli operację w ciągu 3 lat w porównaniu z chorymi, których czas od ostatniej operacji był dłuższy. Istotnie statystycznie większą poprawę po zastosowaniu dupilumabu w porównaniu z BSC zaobserwowano w punktacji NPS w podgrupie chorych <3 lat w porównaniu z podgrupami ≥ 5 do <10 i ≥ 10 lat od ostatniej operacji (LSMD [95% CI] = -8,06 [-9,49; -6,63] vs -6,08 [-7,23; 4,93], $p = 0,04$; -8,06 [-9,49; -6,63] vs -3,94 [-5,35; -2,53] $p < 0,001$).

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Rysunek 23.

Średnia zmiana wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych – SINUS-24 i SINUS-52



Źródło: Hopkins 2021

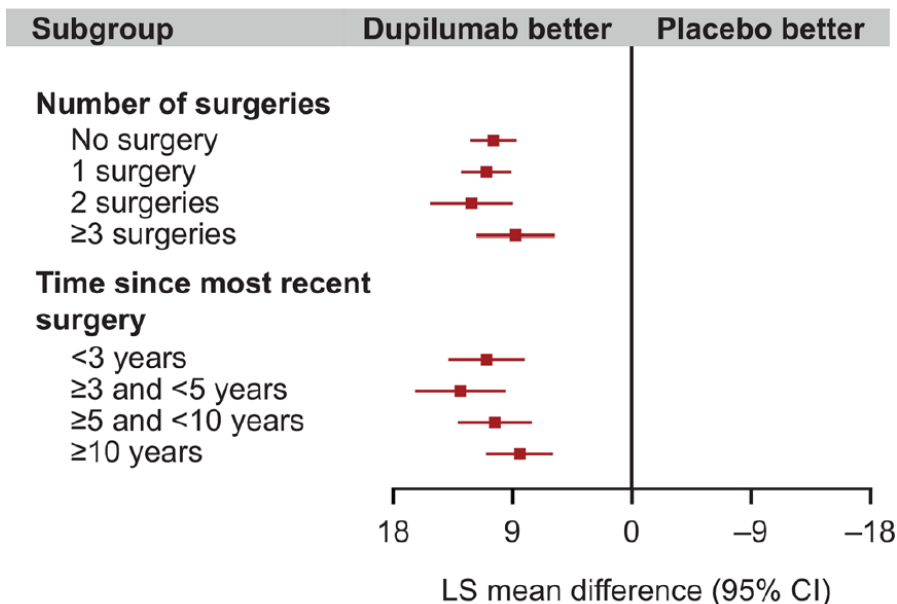
3.11.4. Test UPSIT

Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie we wszystkich podgrupach chorych wykazano przewagę DUP+BSC nad BSC w zakresie zmiany wyniku w teście UPSIT względem wartości początkowych.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Rysunek 24.

Średnia zmiana wyniku w teście identyfikacji zapachu University of Pennsylvania względem wartości początkowych – badanie SINUS-24 i SINUS-52



Źródło: Hopkins 2021

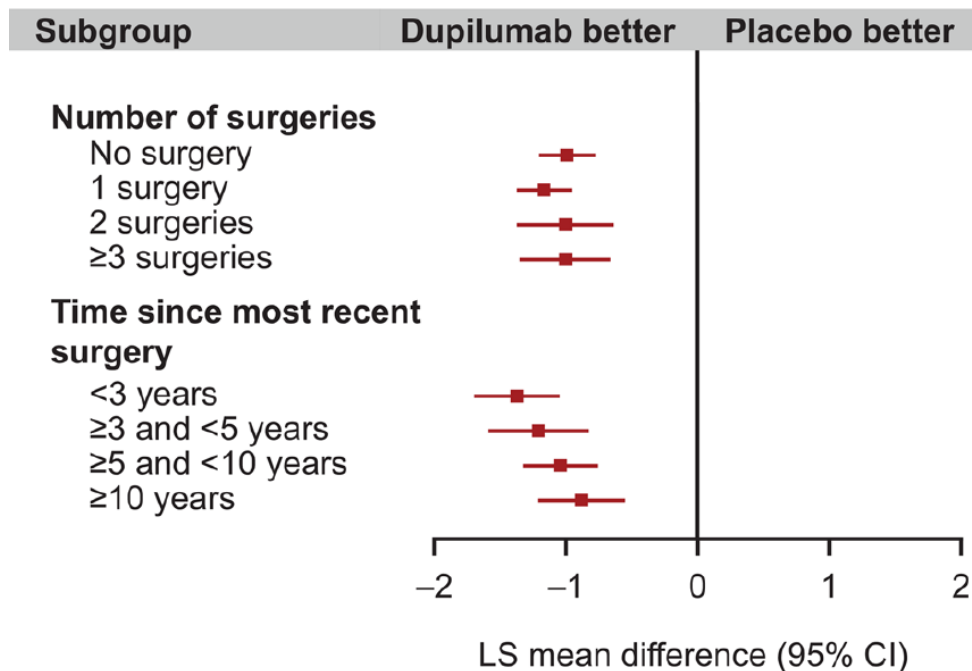
3.11.5. Utrata węchu

Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie we wszystkich podgrupach chorych wykazano przewagę DUP+BSC nad BSC w zakresie zmiany wyniku w utracie węchu względem wartości początkowych.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Rysunek 25.

Średnia zmiana wyniku w utracie węchu względem wartości początkowych – badanie SINUS-24 i SINUS-52



Źródło: Hopkins 2021

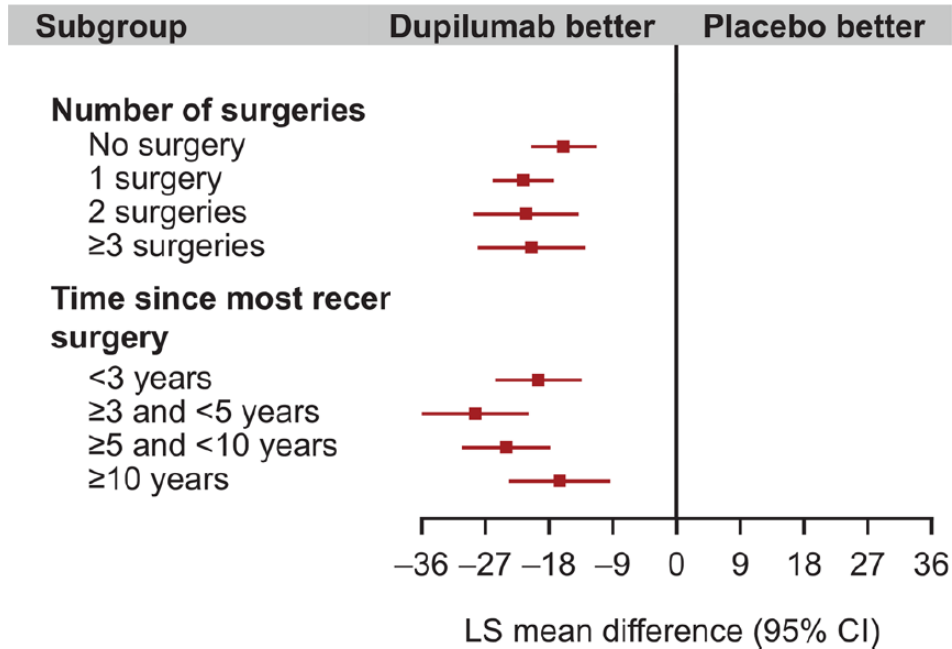
3.11.6. SNOT-22

Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie we wszystkich podgrupach chorych wykazano przewagę DUP+BSC nad BSC w zakresie zmiany wyniku SNOT-22 względem wartości początkowych.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Rysunek 26.

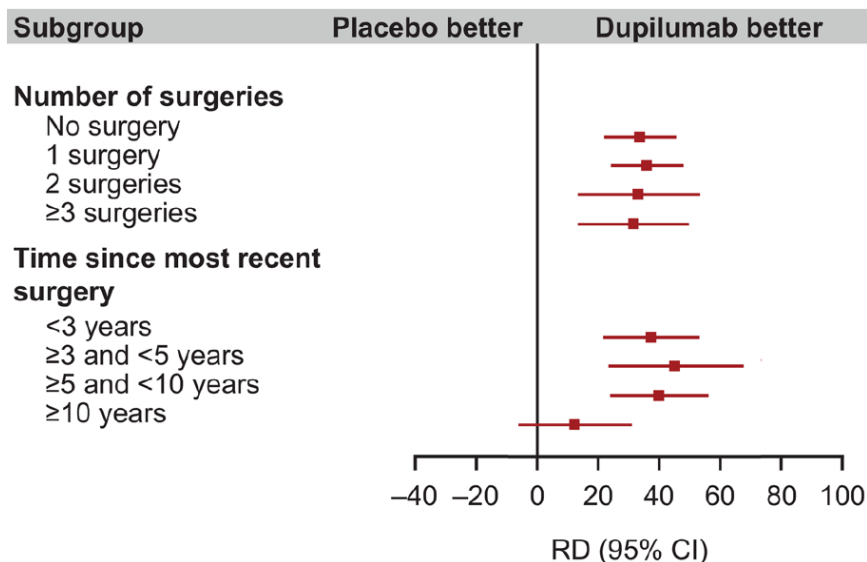
Średnia zmiana wyniku w SNOT-22 względem wartości początkowych – badanie SINUS-24 i SINUS-52



Wykazano również istotną statystycznie przewagę terapii DUP+BSC nad BSC w zakresie częstości występowania poprawy wyniku SNOT-22 $\geq 8,9$ pkt (MCID) w przypadku wszystkich podgrup chorych z wyjątkiem tej, w której chorzy przeszli zabieg chirurgiczny ≥ 10 lat temu (wynik nieistotny statystycznie).

Rysunek 27.

Średnia zmiana wyniku w SNOT-22 (poprawa $\geq 8,9$) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-24* i *SINUS-52*



3.11.7. Leczenie ratunkowe (kortykosteroidy ogólnoustrojowe/zabiegi chirurgiczne)

Stosowanie dupilumabu wiązało się ze zmniejszeniem konieczności zastosowania leczenia ratunkowego za pomocą kortykosteroidów ogólnoustrojowych i/lub zabiegu chirurgicznego zatok w porównaniu z BSC, niezależnie od liczby wcześniejszych operacji zatok, przy czym różnica była statystycznie istotna we wszystkich grupach z wyjątkiem grupy najmniej licznej (2 wcześniejsze zabiegi). W ocenie czasu od ostatniej operacji różnice na korzyść dupilumabu były statystycznie istotne we wszystkich podgrupach z wyjątkiem grupy ≥ 10 lat od ostatniego zabiegu.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 16.

Prawdopodobieństwo stosowania terapii ratunkowej za pomocą ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub operacji polipów nosa w zależności od liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych zatok

Badanie (publikacja)	OBS	Liczba wcześniejszych zabiegów	DUP+BSC		BSC		HR (95% CI)
			P* (95% CI)	N	P* (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub operacja polipów nosa							
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	24 tyg.	0	0,097 (0,058; 0,148)	166	0,244 (0,165; 0,332)	99	0,338 (0,178; 0,640)

Badanie (publikacja)	OBS	Liczba wcześniejszych zabiegów	DUP+BSC		BSC		HR (95% CI)
			P* (95% CI)	N	P* (95% CI)	N	
(Hopkins 2021)		≥1	0,074 (0,047; 0,110)	272	0,276 (0,214; 0,342)	187	0,220 (0,130; 0,372)
		1	0,066 (0,034; 0,113)	153	0,290 (0,205; 0,381)	101	0,187 (0,090; 0,387)
		2	0,092 (0,034; 0,187)	55	0,232 (0,115; 0,373)	39	0,325 (0,099; 1,060)
		≥3	0,079 (0,029; 0,162)	64	0,283 (0,162; 0,417)	47	0,246 (0,086; 0,698)

*P – prawdopodobieństwo

Tabela 17.

Prawdopodobieństwo stosowania terapii ratunkowej za pomocą ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub operacji polipów nosa w zależności od liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych zatok

Badanie (publikacja)	OBS	Czas od ostatniej operacji	DUP+BSC		BSC		HR (95% CI)
			P* (95% CI)	N	P* (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub operacja polipów nosa							
SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021)	24 tyg.	<3 lat	0,087 (0,038; 0,160)	81	0,315 (0,197; 0,440)	55	0,178 (0,069; 0,463)
		≥3 lata <5	0,047 (0,008; 0,140)	47	0,295 (0,154; 0,451)	34	0,078 (0,016; 0,383)
		≥5 lat <10	0,050 (0,016; 0,113)	80	0,302 (0,185; 0,427)	53	0,124 (0,041; 0,380)
		≥10 lat	0,111 (0,049; 0,203)	63	0,182 (0,085; 0,308)	45	0,590 (0,212; 1,641)

*P – prawdopodobieństwo

3.12. Ocena skuteczności DUP+BSC względem BSC z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych ze współistniejącą astmą

Skuteczność dupilumabu w populacji dorosłych chorych z obustronnym CRSwNP została oceniona również dla podgrupy ze współistniejącą astmą na podstawie połączonych wyników dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań SINUS-24 i SINUS-52 (publikacja Laidlaw 2021) względem zmiany następujących punktów końcowych:

- ocena polipowatości nosa (NPS, ang. *nasal polyp score*);
- przekrwienie błony śluzowej nosa (NC, ang. *nasal congestion*);
- wynik tomografii komputerowej zatok LMK (Lunda-MacKaya);

- szczytowy przepływ wdechowy przez nos (PNIF, ang. *peak nasal inspiratory flow*)
- natężona objętość wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁, *forced expiratory volume in 1 second*);
- kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ACQ-6, ang. *6-item asthma control questionnaire*);
- SNOT-22 (22-pozycja w teście zatokowo-nosowym);
- wizualna skala analogowa (VAS, ang. *visual analogue scale*).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Ocena polipowatości nosa

W 24. tyg. obserwacji w badaniu *SINUS-24* i *SINUS-52* wyniki dotyczące średniej zmiany polipowatości nosa były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej, zarówno dla chorych ze współistniejącą astmą jak i chorych bez współistniejącej astmy (średnia zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -1,90 vs 0,14 oraz 1,64 vs 0,05).

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 18.

Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Ocena polipowatości nosa – populacja chorych ze współistniejącą astmą							
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (Laidlaw 2021)	24 tyg.	-1,90 (b/d)	258	0,14 (b/d)	170	-2,04 (2,35; 1,74)**	TAK p<0,0001
Ocena polipowatości nosa – populacja chorych bez współistniejącej astmy							
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (Laidlaw 2021)	24 tyg.	-1,64 (b/d)	180	0,05 (b/d)	116	-1,69 (b/d)^	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

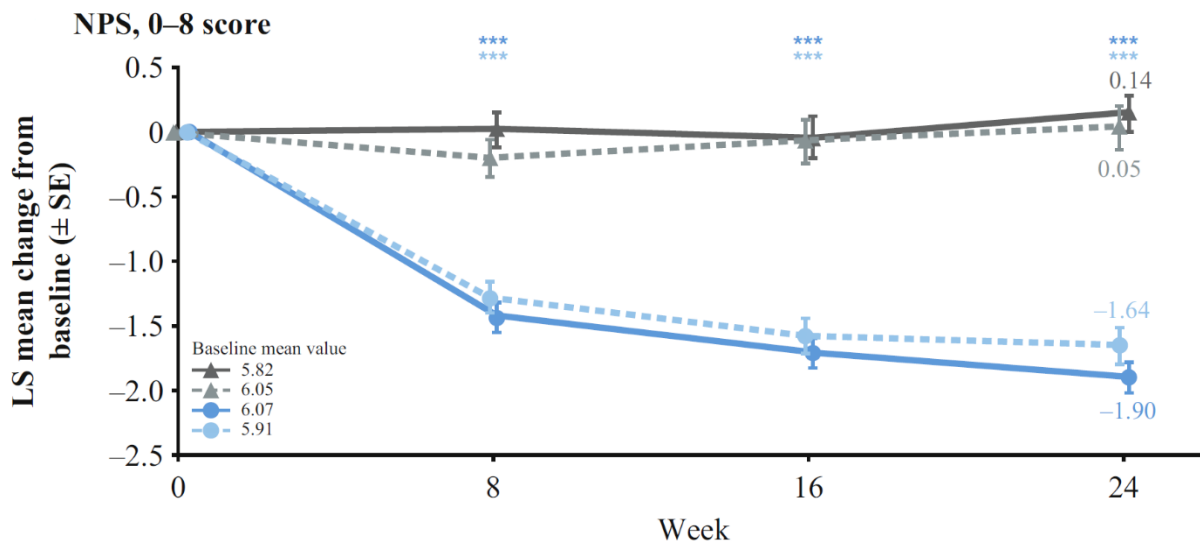
**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość nominalna podana przez autorów publikacji

^wartość policzona samodzielnie

Rysunek 28.

Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych – badanie SINUS-24 i SINUS-52



Źródło: Laidlaw 2021

BSC (astma) – szara, ciągła linia; BSC (bez astmy) – szara, linia przerywana; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia; DUP+BSC (bez astmy) niebieska, przerywana linia

***wynik istotny statystycznie p<0,001

3.12.2. Przekrwienie błony śluzowej nosa

Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie wyniki dotyczące średniej zmiany przekrwienia błony śluzowej nosa były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej, zarówno dla chorych ze współistniejącą astmą jak i chorych bez współistniejącej astmy (średnia zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -1,39 vs -0,35 oraz -1,19 vs -0,52).

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 19.

Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Ocena przekrwienia błony śluzowej nosa – populacja chorych ze współistniejącą astmą							
SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)	24 tyg.	-1,39 (b/d)	258	-0,35 (b/d)	170	-1,04 (-1,19; -0,89)**	TAK p<0,0001
Ocena przekrwienia błony śluzowej nosa – populacja chorych bez współistniejącej astmy							

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)	24 tyg.	-1,19 (b/d)	180	-0,52(b/d)	116	-0,67 (b/d)^	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

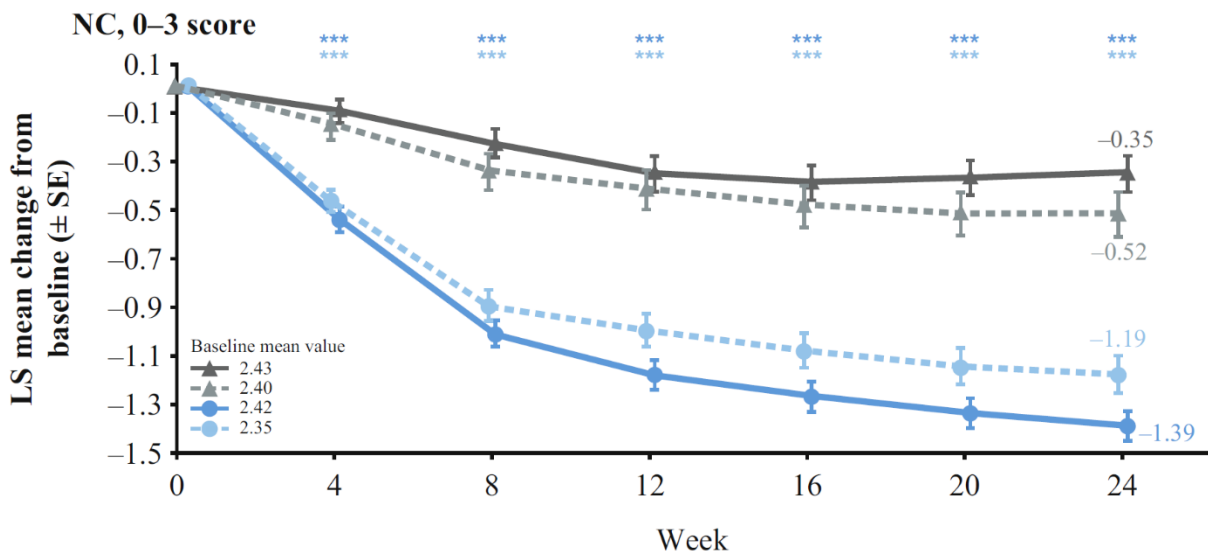
**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość nominalna podana przez autorów publikacji

^wartość policzona samodzielnie

Rysunek 29.

Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa względem wartości początkowych – SINUS-24 i SINUS-52



Źródło: Laidlaw 2021

BSC (astma) – szara, ciągła linia; BSC (baz astmy) – szara, linia przerywana; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia; DUP+BSC (bez astmy) niebieska, przerywana linia

***wynik istotny statystycznie p<0,001

3.12.3. Wynik tomografii komputerowej zatok LMK

Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie wyniki dotyczące średniej zmiany wyniku tomografii komputerowej zatok LMK były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej, zarówno dla chorych ze współistniejącą astmą jak i chorych bez współistniejącej astmy (średnia zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -6,66 vs -0,23 oraz -5,53 vs 0,04).

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 20.

Średnia zmiana wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Wynik w tomografii komputerowej zatok LMK – populacja chorych ze współistniejącą astmą							
SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)	24 tyg.	-6,66 (b/d)	258	-0,23 (b/d)	170	-6,43 (-7,15; -5,72)**	TAK p<0,0001
Wynik w tomografii komputerowej zatok LMK – populacja chorych bez współistniejącej astmy							
SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)	24 tyg.	-5,53 (b/d)	180	0,04 (b/d)	116	5,57 (b/d)^	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

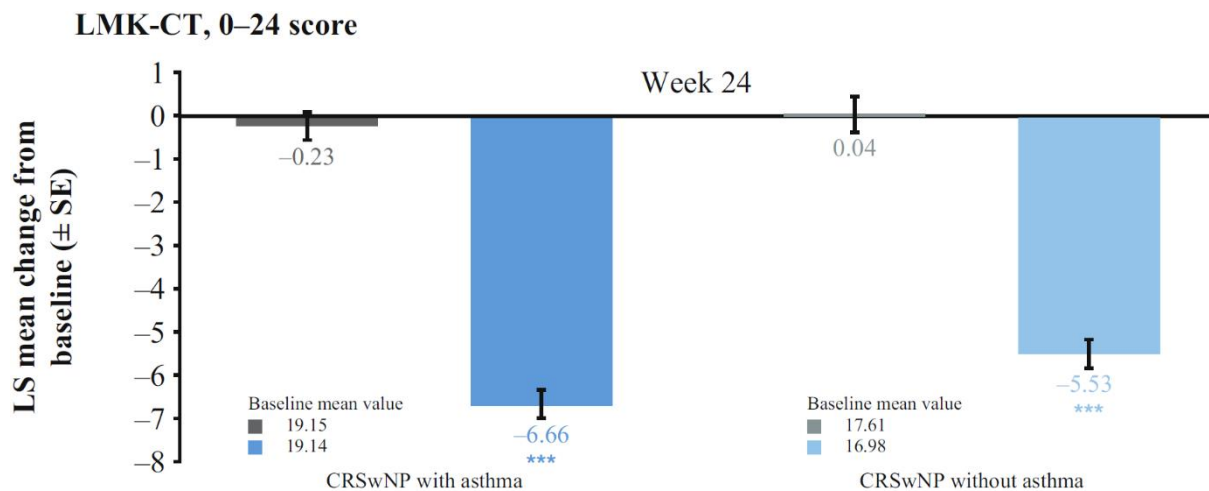
**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość nominalna podana przez autorów publikacji

^wartość policzona samodzielnie

Rysunek 30.

Średnia zmiana wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych – SINUS-24 i SINUS-52



Źródło: Laidlaw 2021

BSC (astma) – szara, ciągła linia; BSC (bez astmy) – szara, linia przerywana; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia; DUP+BSC (bez astmy) niebieska, przerywana linia

***wynik istotny statystycznie p<0,001

3.12.4. Szczytowy przepływ wdechowy przez nos (PNIF)

Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie wyniki dotyczące średniej zmiany szczytowego przepływu wdechowego przez nos były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej, zarówno dla chorych ze współistniejącą astmą jak i chorych bez współistniejącej

astmy (średnia zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 56,83 vs 10,68 oraz 50,65 vs 22,65).

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 21.

Średnia zmiana w szczytowym przepływie wdechowym przez nos względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Wynik w szczytowym przepływie wdechowym przez nos [L/min] – populacja chorych ze współistniejącą astmą							
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.	56,83 (b/d)	258	10,68 (b/d)	170	46 (37,82; 54,47)**	TAK p<0,0001
Wynik w szczytowym przepływie wdechowym przez nos [L/min] – populacja chorych bez współistniejącej astmy							
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.	50,65 (b/d)	180	22,65 (b/d)	116	28,00 (b/d)^	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

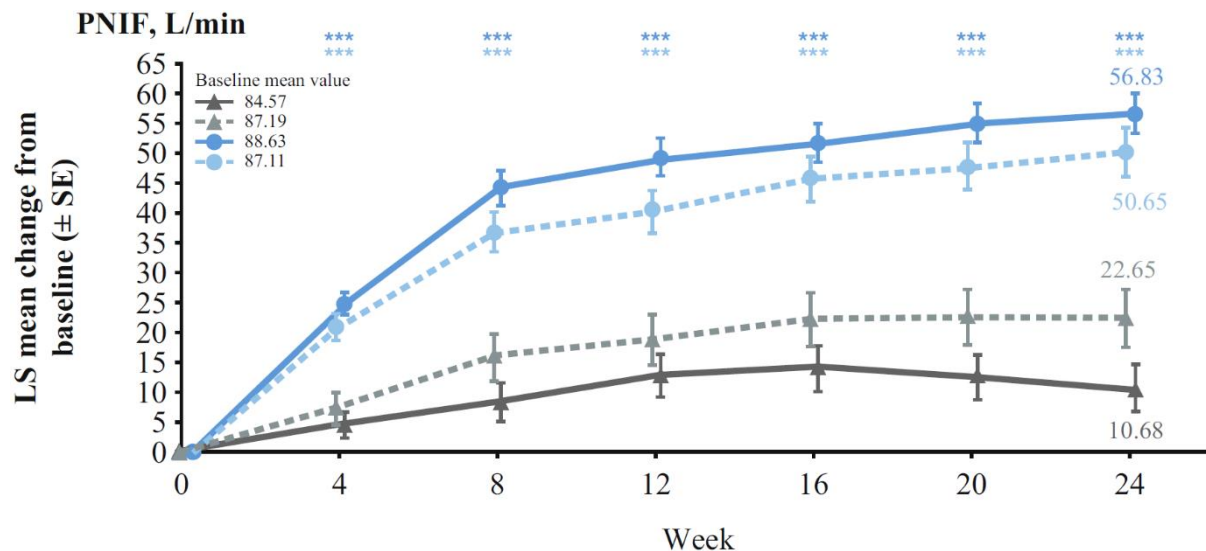
**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość nominalna podana przez autorów publikacji

^wartość policzona samodzielnie

Rysunek 31.

Średnia zmiana wyniku w PNIF względem wartości początkowych – badanie *SINUS-24* i *SINUS-52*



Źródło: Laidlaw 2021

BSC (astma) – szara, ciągła linia; BSC (baz astmy) – szara, linia przerywana; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia; DUP+BSC (bez astmy) niebieska, przerywana linia***wynik istotny statystycznie $p < 0,001$

3.12.5. Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)

Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie wyniki dotyczące średniej zmiany natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej ze współistniejącą astmą (średnia zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 0,14 vs - 0,07).

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 22.

Średnia zmiana w natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
FEV ₁ [L] – populacja chorych ze współistniejącą astmą							
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (<i>Laidlaw 2021</i>)	24 tyg.	0,14 (b/d)	258	-0,07 (b/d)	170	0,21 (0,13; 0,29)**	TAK p<0,0001

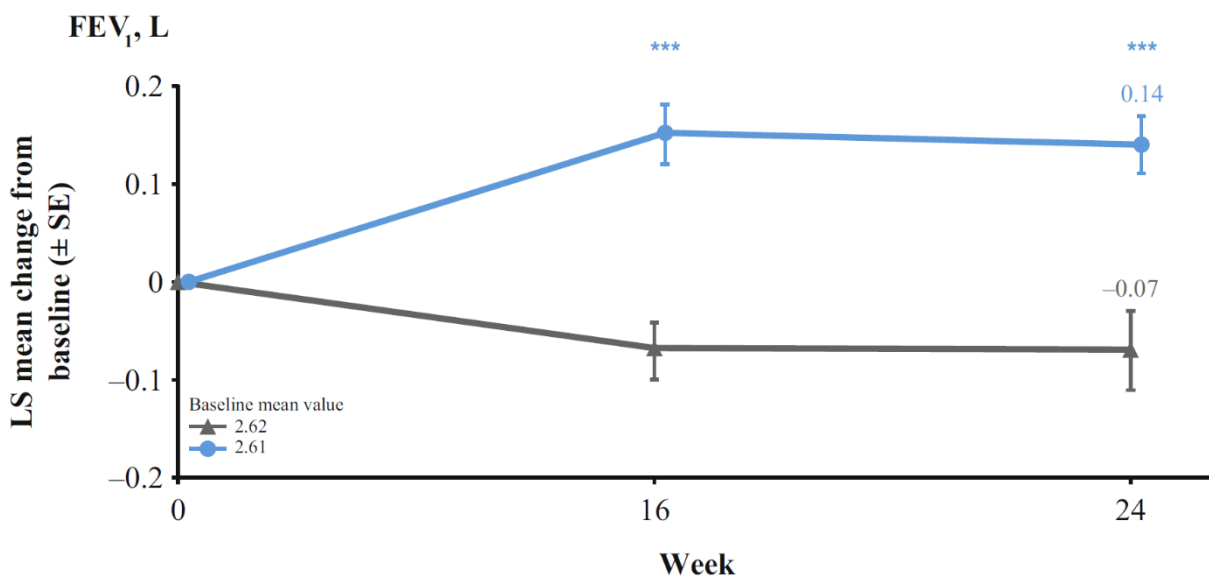
*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość nominalna podana przez autorów publikacji

Rysunek 32.

Średnia zmiana wyniku FEV₁ względem wartości początkowych – badanie *SINUS-24* i *SINUS-52*



Źródło: *Laidlaw 2021*

BSC (astma) – szara, ciągła linia; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia

***wynik istotny statystycznie p<0,001

3.12.6. Kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ACQ-6)

Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie wyniki dotyczące średniej zmiany wyniku kwestionariusza ACQ-6 były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej ze współistniejącą astmą (średnia zmiana wynosiła -0,84 dla grupy chorych leczonych DUP+BSC vs -0,02 dla grupy chorych leczonych BSC).

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 23.

Średnia zmiana w kwestionariuszu do oceny kontroli objawów astmy względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
ACQ-6 – populacja chorych ze współistniejącą astmą							
SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)	24 tyg.	-0,84 (b/d)	258	-0,02 (b/d)	170	-0,82 (-0,98; -0,67)**	TAK p<0,0001

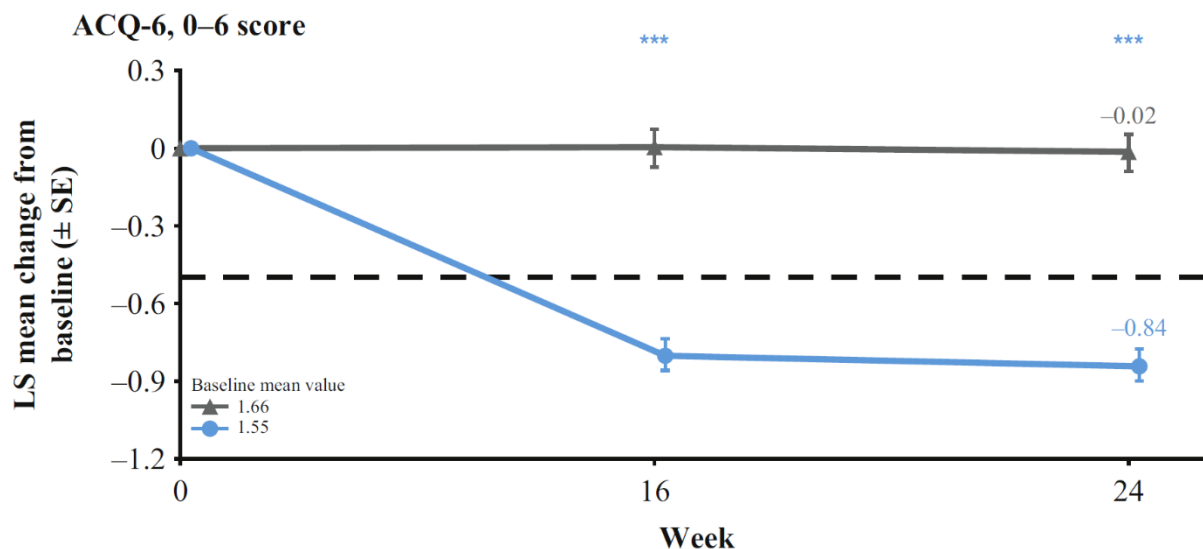
*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość nominalna podana przez autorów publikacji

Rysunek 33.

Średnia zmiana wyniku w ACQ-6 względem wartości początkowych – badanie SINUS-24 i SINUS-52



Źródło: Laidlaw 2021

BSC (astma) – szara, ciągła linia; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia

***wynik istotny statystycznie p<0,001

3.12.7. SNOT-22

Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie wyniki dotyczące średniej zmiany wyniku SNOT-22 były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej, zarówno dla chorych ze współistniejącą astmą jak i chorych bez współistniejącej astmy (średnia zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -30,61 vs -9,19 oraz -26,43 vs -11,27).

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 24.
Średnia zmiana w wyniku SNOT-22 względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
SNOT-22 – populacja chorych ze współistniejącą astmą							
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.	-30,61 (b/d)	258	-9,19 (b/d)	170	-21,42 (-24,97; -17,87)**	TAK p<0,0001
SNOT-22 – populacja chorych bez współistniejącej astmy							
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.	-26,43 (b/d)	180	-11,27 (b/d)	116	-15,16 (b/d)^	TAK p<0,0001

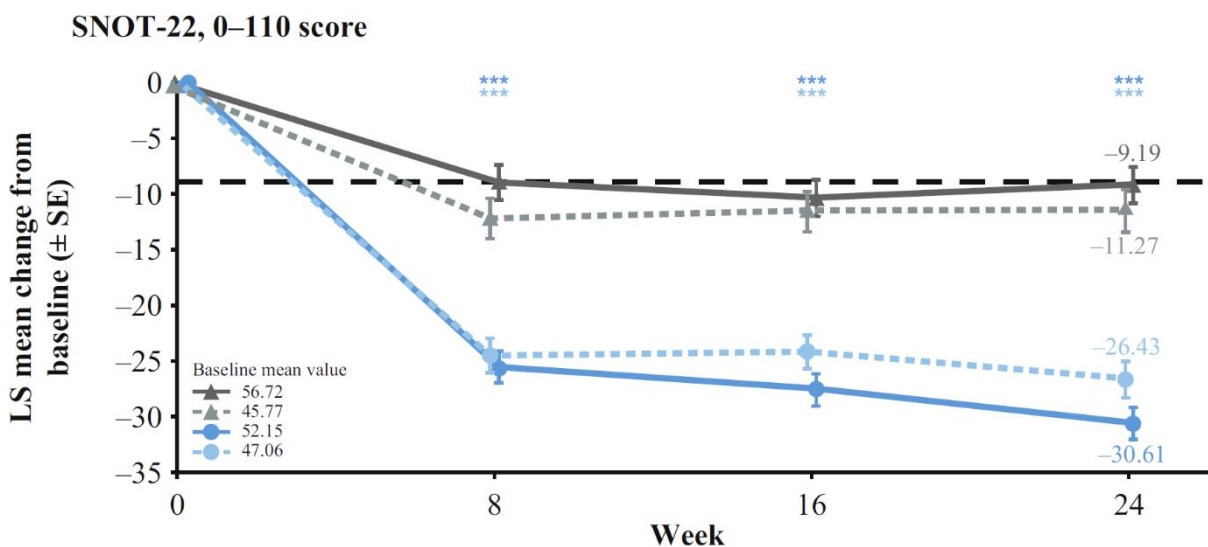
*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość nominalna podana przez autorów publikacji

^wartość policzona samodzielnie

Rysunek 34.
Średnia zmiana wyniku w SNOT-22 względem wartości początkowych – badanie SINUS-24 i SINUS-52



Źródło: Laidlaw 2021

BSC (astma) – szara, ciągła linia; BSC (bez astmy) – szara, linia przerywana; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia; DUP+BSC (bez astmy) niebieska, przerywana linia

***wynik istotny statystycznie p<0,001

3.12.8. VAS

Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie wyniki dotyczące średniej zmiany wyniku w skali VAS były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej, zarówno dla chorych ze współistniejącą astmą jak i chorych bez współistniejącej astmy (dla chorych z astmą średnia zmiana wynosiła -4,64 dla grupy chorych leczonych DUP+BSC vs -1,23 dla grupy chorych leczonych BSC).

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 25.
Średnia zmiana w wyniku VAS względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
VAS – populacja chorych ze współistniejącą astmą							
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.	-4,64 (b/d)	258	-1,23 (b/d)	170	-3,40 (-3,90; -2,90)**	TAK p<0,0001
VAS – populacja chorych bez współistniejącej astmy							
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.	-4,29 (b/d)	180	-1,74 (b/d)	116	-2,55 (b/d)^	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

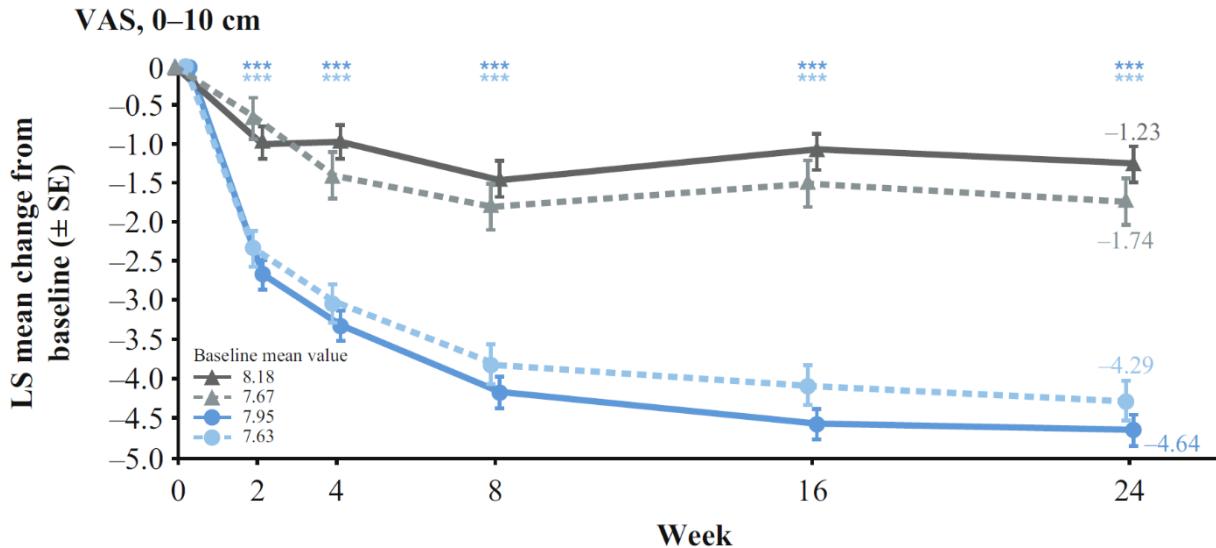
**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość nominalna podana przez autorów publikacji

^wartość policzona samodzielnie

Rysunek 35.

Średnia zmiana wyniku w VAS względem wartości początkowych – badanie SINUS-24 i SINUS-52



Źródło: Laidlaw 2021

BSC (astma) – szara, ciągła linia; BSC (baz astmy) – szara, linia przerywana; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia; DUP+BSC (bez astmy) niebieska, przerywana linia

***wynik istotny statystycznie p<0,001

3.13. Ocena bezpieczeństwa DUP+BSC względem BSC

Analizę bezpieczeństwa dupilumabu w populacji dorosłych chorych z obustronnym CRSwNP oceniono na podstawie dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań SINUS-24 i SINUS-52. Wyniki obejmujące wszystkich chorych z uwzględnieniem podziału na poszczególne badania przygotowano na podstawie wyników z publikacji Bachert 2019a, z kolei wyniki w podgrupach chorych (analizowane wspólnie dla badań SINUS-24 i SINUS-52) przedstawiono z publikacji Laidlaw 2021 (podgrupa chorych z współistniejącą astmą) oraz z publikacji Hopkins 2021 (podgrupa chorych bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego i podgrupa z ≥ 1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;

-
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse events of special interest*).

Wszystkie zdarzenia niepożądane zostały opisane jako zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia – TEAE (ang. *treatment-emergent adverse event*).

W ramach badania *SINUS-24* chorzy w grupie badanej otrzymywali podskórnie 300 mg dupilumabu co 2 tygodnie przez 24 tygodnie, następnie byli obserwowani (bez podawania leczenia) przez okres trwający 24 tygodnie – łącznie 48 tygodni.

W publikacji do badań głównych (*SINUS-24* i *SINUS-52*) wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały skumulowane. W suplemencie do publikacji głównej zamieszczono dodatkowo wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badań *SINUS-24* oraz *SINUS-52* (dla 24-tygodniowego okresu obserwacji) oraz *SINUS-24* (nie określono okresu obserwacji, dla którego podano wyniki, w związku z czym założono okres 48 tygodni, odpowiadający całemu okresowi trwania badania *SINUS-24* tj. 24 tyg. aktywnego leczenia + 24 tyg. obserwacji po leczeniu) i *SINUS-52* (nie określono okresu obserwacji, dla którego podano wyniki, w związku z czym założono okres 52 tygodni odpowiadający całemu okresowi trwania badania).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zgonu

W badaniach *SINUS-24* i *SINUS-54* nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do zgonu.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 26.
Częstość występowania TEAE prowadzących do zgonów¹⁴

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
TEAE prowadzące do zgonu										
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	TEAE prowadzące do zgonu ogółem	Ogółem	0 (0,0)	440	0 (0,0)	282	n/d	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	48 tyg.			0 (0,0)	143	0 (0,0)	132	n/d	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	52 tyg.			0 (0,0)	149	0 (0,0)	150	n/d	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (Laidlaw 2021)	24 tyg.		Chorzy ze współistniejącą astmą	0 (0,0)	260	0 (0,0)	167	n/d	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (Hopkins 2021)			Chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego	0 (0,0)	167	0 (0,0)	97	n/d	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
			Chorzy z ≥ 1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym	0 (0,0)	273	0 (0,0)	185	n/d	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

¹⁴ W okresie badania miały miejsce dwa zgony, które uznano za niezwiązane z badanym lekiem: jeden chory, któremu podano placebo w badaniu *SINUS-24*, miał ostry zawał mięśnia sercowego występujący po okresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, a jeden chory leczony dupilumabem w badaniu *SINUS-52* miał krwotok śródczaszkowy po upadku, występujący w okresie wystąpienia działań niepożądanych wynikających z leczenia.

3.13.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania leczenia

W badaniach *SINUS-24* oraz *SINUS-52* odnotowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania leczenia. Chorzy przerywali leczenie bez możliwości ponownego włączenia.

W badaniu *SINUS-24* w czasie 48 tygodni zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia wystąpiły u 3,5% chorych w grupie stosującej DUP+BSC oraz u 2,3% w grupie przyjmującej BSC, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

Z kolei w badaniu *SINUS-52* przez 52 tyg. obserwacji 4,0% chorych przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej DUP+BSC oraz 11,3% chorych w grupie BSC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Również w podgrupie chorych ze współistniejącą astmą różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej (2,3% vs 6,6%).

W podgrupach chorych z uwzględnieniem wcześniejszego leczenia chirurgicznego lub bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego wyniki wskazują na przewagę DUP+BSC jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zaprzestania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia											
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia ogółem	Ogółem	11 (2,5)	440	15 (5,3)	282	0,46 (0,21; 1,01)	-0,03 (-0,06; 0,002)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	48 tyg.			5 (3,5)	143	3 (2,3)	132	1,56 (0,36; 6,65)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	52 tyg.			6 (4,0)	149	17 (11,3)	150	0,33 (0,13; 0,86)	-0,07 (-0,13; -0,01)	15 (8; 100)	TAK
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.		Chorzy ze współistniejącą astmą	6 (2,3)	260	11 (6,6)	167	0,34 (0,12; 0,92)	-0,04 (-0,08; -0,001)	25 (13; 1 000)	TAK
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021)</i>			Chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego	2 (1,2)	167	5 (5,2)	97	0,22 (0,04; 1,17)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE
			Chorzy z ≥1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym	9 (3,3)	273	10 (5,4)	185	0,60 (0,24; 1,50)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE

3.13.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniach *SINUS-24* oraz *SINUS-52* odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

W badaniu *SINUS-24* w czasie 48 tygodni ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie stosującej BSC, niż w grupie przyjmującej DUP+BSC (14,4% vs 4,2%), różnica ta była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Z kolei w badaniu *SINUS-52* przez 52 tyg. obserwacji 5,4% chorych doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej DUP+BSC oraz 10,0% chorych w grupie BSC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W podgrupach chorych z uwzględnieniem wcześniejszego leczenia chirurgicznego lub bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego oraz w podgrupie chorych ze współistniejącą astmą wyniki wskazują na przewagę DUP+BSC jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie TEAE											
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	Ciężkie TEAE ogółem	Ogółem	15 (3,4)	440	16 (5,7)	282	0,59 (0,29; 1,21)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	48 tyg.			6 (4,2)	143	19 (14,4)	132	0,26 (0,10; 0,67)	-0,10 (-0,17; -0,03)	10 (6; 34)	TAK
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	52 tyg.			8 (5,4)	149	15 (10,0)	150	0,51 (0,21; 1,24)	-0,05 (-0,11; 0,01)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.		Chorzy ze współistniejącą astmą	13 (5,0)	260	7 (4,2)	167	1,20 (0,47; 3,08)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021)</i>			Chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego	6 (3,6)	167	3 (3,1)	97	1,17 (0,29; 4,78)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
			Chorzy z ≥1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym	9 (3,3)	273	13 (7,0)	185	0,45 (0,19; 1,08)	-0,04 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE

3.13.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W 24. tygodniu dla populacji *pooled* raportowano występowanie TEAE ogółem z częstością ok. 69% w grupie DUP+BSC oraz ok. 74% w grupie BSC.

W badaniu *SINUS-24* i *SINUS-52* (w populacji ogólnej) zdarzenia niepożądane występowały z częstością odpowiednio 65% i 83,2% w grupie DUP+BSC oraz 70,5% i 90,7% w grupie BSC. Różnice pomiędzy DUP+BSC i BSC w obu badaniach nie były istotne statystycznie.

W badaniu *SINUS-24* najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie nosogardzieli – 13,3% chorych w grupie DUP+BSC vs 15,2% chorych w grupie BSC oraz nasilenie polipów nosa 11,9% w grupie DUP+BSC oraz 18,2% w grupie BSC. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (na korzyść DUP+BSC) odnotowano dla nasilenia astmy (2,1% vs 7,6%) oraz zapalenia oskrzeli (0,0% vs 6,1%).

W badaniu *SINUS-52* najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie nosogardzieli – 20,1% chorych w grupie DUP+BSC vs 24,0% chorych w grupie BSC oraz krwawienie z nosa 8,7% w grupie DUP+BSC vs 13,3% w grupie BSC. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (na korzyść DUP+BSC) odnotowano dla nasilenia polipów nosa (5,4% vs 16,7%) oraz nasilenia astmy (4,0% vs 12,7) a także ostrego zapalenia zatok (3,4% vs 10,7%).

W analizie podgrup chorych istotne statystycznie różnice (na korzyść DUP+BSC) odnotowano dla zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (chorzy ze współistniejącą astmą), nasilenia polipów nosa (wszystkie analizowane podgrupy chorych) oraz nasilenia objawów astmy (chorzy ze współistniejącą astmą, chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego, chorzy z ≥ 1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 29.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
TEAE											
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	TEAE ogółem	Ogółem	305 (69,3)	440	208 (73,8)	282	0,80 (0,58; 1,12)	-0,04 (-0,11; 0,02)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	48 tyg.			93 (65,0)	143	93 (70,5)	132	0,78 (0,47; 1,30)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	52 tyg.			124 (83,2)	149	136 (90,7)	150	0,51 (0,25; 1,03)	-0,07 (-0,15; 0,002)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.		Chorzy ze współistniejącą astmą	68 (26,2)	260	34 (20,4)	167	1,39 (0,87; 2,21)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021)</i>			Chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego	110 (65,9)	167	68 (70,1)	97	0,82 (0,48; 1,41)	-0,04 (-0,16; 0,07)	n/d	NIE
			Chorzy z ≥1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym	195 (71,4)	273	140 (75,7)	185	0,80 (0,52; 1,23)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**											
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.	Ogółem	Chorzy ze współistniejącą astmą	90 (34,6)	260	73 (43,7)	167	0,68 (0,46; 1,02)	-0,09 (-0,19; 0,004)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	55 (12,5)	440	41 (14,5)	282	0,84 (0,54; 1,30)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	48 tyg.			19 (13,3)	143	20 (15,2)	132	0,86 (0,44; 1,69)	-0,02 (-0,10; 0,06)	n/d	NIE
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	52 tyg.			30 (20,1)	149	36 (24,0)	150	0,80 (0,46; 1,38)	-0,04 (-0,13; 0,06)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.		Chorzy ze współistniejącą astmą	33 (12,7)	260	24 (14,4)	167	0,87 (0,49; 1,53)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021)</i>			Chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego	20 (12,0)	167	13 (13,4)	97	0,88 (0,42; 1,86)	-0,01 (-0,10; 0,07)	n/d	NIE
			Chorzy z ≥ 1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym	35 (12,8)	273	28 (15,1)	185	0,82 (0,48; 1,41)	-0,02 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	52 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	10 (6,7)	149	19 (12,7)	150	0,50 (0,22; 1,11)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.		Chorzy ze współistniejącą astmą	9 (3,5)	260	10 (6,0)	167	0,56 (0,22; 1,42)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego*											
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.	Ogółem	Chorzy ze współistniejącą astmą	27 (10,4)	260	23 (13,8)	167	0,73 (0,40; 1,31)	-0,03 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	Ból głowy	Ogółem	32 (7,3)	440	24 (8,5)	282	0,84 (0,49; 1,46)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	48 tyg.			7 (4,9)	143	11 (8,3)	132	0,57 (0,21; 1,51)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	52 tyg.			14 (9,4)	149	18 (12,0)	150	0,76 (0,36; 1,59)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.		Chorzy ze współistniejącą astmą	20 (7,7)	260	16 (9,6)	167	0,79 (0,40; 1,57)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021)</i>			Chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego	9 (5,4)	167	9 (9,3)	97	0,56 (0,21; 1,45)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
			Chorzy z ≥1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym	23 (8,4)	273	15 (8,1)	185	1,04 (0,53; 2,06)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*											
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)</i>	24 tyg.	Ogółem	Chorzy ze współistniejącą astmą	43 (16,4)	260	60 (35,9)	167	0,35 (0,22; 0,56)	-0,19 (-0,28; -0,11)	6 (4; 10)	TAK
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	Nasilenie polipów nosa	Ogółem	12 (2,7)	440	33 (11,7)	282	0,21 (0,11; 0,42)	-0,09 (-0,13; -0,05)	12 (8; 20)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	48 tyg.			17 (11,9)	143	24 (18,2)	132	0,61 (0,31; 1,19)	-0,06 (-0,15; 0,02)	n/d	NIE
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	52 tyg.			8 (5,4)	149	25 (16,7)	150	0,28 (0,12; 0,65)	-0,11 (-0,18; -0,04)	10 (6; 25)	TAK
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (Laidlaw 2021)	24 tyg.		Chorzy ze współistniejącą astmą	6 (2,3)	260	24 (14,4)	167	0,14 (0,06; 0,35)	-0,12 (-0,18; -0,06)	9 (6; 17)	TAK
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (Hopkins 2021)			Chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego	5 (3,0)	167	14 (14,4)	97	0,18 (0,06; 0,53)	-0,11 (-0,19; -0,04)	10 (6; 25)	TAK
			Chorzy z ≥ 1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym	7 (2,6)	273	19 (10,3)	185	0,23 (0,09; 0,56)	-0,08 (-0,12; -0,03)	13 (9; 34)	TAK
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	Nasilenie astmy	Ogółem	7 (1,6)	440	20 (7,1)	282	0,21 (0,09; 0,51)	-0,06 (-0,09; -0,02)	17 (12; 50)	TAK
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	48 tyg.			3 (2,1)	143	10 (7,6)	132	0,26 (0,07; 0,97)	-0,05 (-0,11; -0,004)	20 (10; 250)	TAK
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	52 tyg.			6 (4,0)	149	19 (12,7)	150	0,29 (0,11; 0,75)	-0,09 (-0,15; -0,02)	12 (7; 50)	TAK
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (Laidlaw 2021)	24 tyg.		Chorzy ze współistniejącą astmą	6 (2,3)	260	20 (12,0)	167	0,17 (0,07; 0,44)	-0,10 (-0,15; -0,04)	10 (7; 25)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021)</i>			Chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego	3 (1,8)	167	6 (6,2)	97	0,28 (0,07; 1,14)	-0,04 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE	
			Chorzy z ≥1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym	4 (1,5)	273	14 (7,6)	185	0,18 (0,06; 0,56)	-0,06 (-0,10; -0,02)	17 (10; 50)	TAK	
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	Krwawienie z nosa	Ogółem	25 (5,7)	440	20 (7,1)	282	0,79 (0,43; 1,45)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE	
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	48 tyg.			11 (7,7)	143	4 (3,0)	132	2,67 (0,83; 8,59)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE	
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	52 tyg.			13 (8,7)	149	20 (13,3)	150	0,62 (0,30; 1,30)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE	
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021)</i>	24 tyg.			Chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego	10 (6,0)	167	7 (7,2)	97	0,82 (0,30; 2,23)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
				Chorzy z ≥1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym	15 (5,5)	273	13 (7,0)	185	0,77 (0,36; 1,66)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	48 tyg.			Zapalenie oskrzeli	Ogółem	0 (0,0)	143	8 (6,1)	132	0,12 (0,03; 0,48)	-0,06 (-0,10; -0,02)	17 (10; 50)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	52 tyg.			9 (6,0)	149	8 (5,3)	150	1,14 (0,43; 3,04)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	48 tyg.	Kaszel		4 (2,8)	143	7 (5,3)	132	0,51 (0,15; 1,80)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	52 tyg.			9 (6,0)	149	8 (5,3)	150	1,14 (0,43; 3,04)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
			Zapalenie zatok	8 (5,4)	149	17 (11,3)	150	0,44 (0,19; 1,06)	-0,06 (-0,12; 0,003)	n/d	NIE
		Ostre zapalenie zatok	5 (3,4)	149	16 (10,7)	150	0,29 (0,10; 0,82)	-0,07 (-0,13; -0,02)	15 (8; 50)	TAK	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*											
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	52 tyg.	Ból pleców	Ogółem	8 (5,4)	149	9 (6,0)	150	0,89 (0,33; 2,37)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
		Ból stawów		7 (4,7)	149	2 (1,3)	150	3,65 (0,75; 17,86)	0,03 (-0,005; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*											
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (Laidlaw 2021)	24 tyg.	Ogółem	Chorzy ze współistniejącą astmą	60 (23,1)	260	33 (19,8)	167	1,22 (0,76; 1,96)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Ogółem	28 (6,4)	440	22 (7,8)	282	0,80 (0,45; 1,43)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	48 tyg.			8 (5,6)	143	12 (9,1)	132	0,59 (0,23; 1,50)	-0,03 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	52 tyg.			11 (7,4)	149	11 (7,3)	150	1,01 (0,42; 2,40)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (Laidlaw 2021)	24 tyg.		Chorzy ze współistniejącą astmą	19 (7,3)	260	14 (8,4)	167	0,86 (0,42; 1,77)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> (Hopkins 2021)			Chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego	10 (6,0)	167	4 (4,1)	97	1,48 (0,45; 4,86)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
			Chorzy z ≥ 1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym	18 (6,6)	273	18 (9,7)	185	0,65 (0,33; 1,30)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)			52 tyg.	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Ogółem	5 (3,4)	149	3 (2,0)	150	1,70 (0,40; 7,25)	0,01 (-0,02; 0,05)
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	52 tyg.	Przypadkowe przedawkowanie	Ogółem	5 (3,4)	149	11 (7,3)	150	0,44 (0,15; 1,30)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE

*Zapalenie spojówek zgłoszono u siedmiu chorych otrzymujących dupilumab i u jednego chorego otrzymującego BSC; żaden z tych przypadków nie był, ciężki ani związany z przerwaniem leczenia. Czterech chorych miało eozynofilię z objawami klinicznymi zgłaszanymi jako zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia: jeden chory miał ziarniniakowatość eozynofilową z zapaleniem naczyń (EGPA) podczas leczenia dupilumabem; jeden miał eozynofilię związaną z bólem stawów, zaostrzeniem astmy i bezsennością podczas leczenia dupilumabem; jeden miał EGPA ponad 300 dni po pojedynczej dawce dupilumabu; a jeden miał EGPA podczas otrzymywania BSC.

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez $\geq 5\%$ chorych

3.13.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)

W badaniach *SINUS-24* i *SINUS-52* (połączone wyniki badań) częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania wynosiła 2,7% w grupie stosującej DUP+BSC oraz 3,9% w grupie stosującej BSC. W przypadku wszystkich opisanych zdarzeń niepożądanych różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	Ogółem	12 (2,7)	440	11 (3,9)	282	0,69 (0,30; 1,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	Zakażenie (ciężkie/o ciężkim nasileniu)	4 (0,9)	440	5 (1,8)	282	0,51 (0,14; 1,91)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (0,2)	440	0 (0,0)	282	5,16 (0,09; 286,64)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Cellulit	1 (0,2)	440	0 (0,0)	282	5,16 (0,09; 286,64)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie uchyłków	1 (0,2)	440	0 (0,0)	282	5,16 (0,09; 286,64)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakaźny wysięk opłucnowy	1 (0,2)	440	0 (0,0)	282	5,16 (0,09; 286,64)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Wstrząs septyczny	1 (0,2)	440	0 (0,0)	282	5,16 (0,09; 286,64)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Różyczka	0 (0,0)	440	1 (0,4)	282	0,08 (0,00; 4,29)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc	0 (0,0)	440	1 (0,4)	282	0,08 (0,00; 4,29)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie zatok	0 (0,0)	440	1 (0,4)	282	0,08 (0,00; 4,29)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie migdałków	0 (0,0)	440	1 (0,4)	282	0,08 (0,00; 4,29)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zakażenie rany	0 (0,0)	440	1 (0,4)	282	0,08 (0,00; 4,29)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie pasożytnicze	0 (0,0)	440	1 (0,4)	282	0,08 (0,00; 4,29)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie oportunistyczne	0 (0,0)	440	1 (0,4)	282	0,08 (0,00; 4,29)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Rzęsistkowe zapalenie sromu i pochwy	0 (0,0)	440	1 (0,4)	282	0,08 (0,00; 4,29)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)	24 tyg.	Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	440	0 (0,0)	282	n/d	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nadwrażliwość	5 (1,1)	440	5 (1,8)	282	0,64 (0,18; 2,22)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie skóry	1 (0,2)	440	2 (0,7)	282	0,32 (0,03; 3,53)	-0,005 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Nadwrażliwość na lek	1 (0,2)	440	0 (0,0)	282	5,16 (0,09; 286,64)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń ¹⁵	1 (0,2)	440	0 (0,0)	282	5,16 (0,09; 286,64)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Złuszczająca wysypka	1 (0,2)	440	0 (0,0)	282	5,16 (0,09; 286,64)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

¹⁵ Po ocenie medycznej przypadek ten uznano za chorobę autoimmunologiczną, a nie klasyczną natychmiastową lub opóźnioną reakcję nadwrażliwości

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Wysypka plamkowa	1 (0,2)	440	0 (0,0)	282	5,16 (0,09; 286,64)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Alergiczne zapalenie skóry	0 (0,0)	440	1 (0,4)	282	0,08 (0,00; 4,29)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Atopowe zapalenie skóry	0 (0,0)	440	1 (0,4)	282	0,08 (0,00; 4,29)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Wysypka	0 (0,0)	440	1 (0,4)	282	0,08 (0,00; 4,29)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy										
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	Ciąża	0 (0,0)	440	1 (0,4)	282	0,08 (0,00; 4,29)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ciężka/o ciężkim nasileniu)	1 (0,2)	440	0 (0,0)	282	5,16 (0,09; 286,64)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	Potencjalne zaburzenia wątroby związane z lekami	2 (0,5)	440	0 (0,0)	282	5,17 (0,30; 88,75)	0,00 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	2 (0,5)	440	0 (0,0)	282	5,17 (0,30; 88,75)	0,00 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	1 (0,2)	440	0 (0,0)	282	5,16 (0,09; 286,64)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DUP+BSC		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	Przedawkowanie (objawowe)	0 (0,0)	440	0 (0,0)	282	n/d	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

3.14.1. Ocena na podstawie dokumentu *EMA 2019*

Ocenę korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka związanego z przyjmowaniem dupilumabu przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *EMA 2019* [EMA 2019].

Wykazano korzystne efekty leczenia z wykorzystaniem DUP 300 mg podawanego co 2 tyg. jako terapii dodanej do mometazonu furoinianu w postaci spray'u do nosa u chorych z CRSwNP. W obu głównych badaniach (*SINUS-24* i *SINUS-52*) osiągnięto istotność statystyczną dla zmiany wyniku NPS względem wartości początkowej i zmiany w punktacji NC w 24. tyg. względem wartości początkowych oraz dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z samym donosowym kortykosteroidem. Poprawę w punktach końcowych dotyczących skuteczności (w tym dla punktów końcowych zgłaszanych przez chorych) obserwowaną u chorych otrzymujących DUP uważa się za klinicznie istotną i porównywalną w obu głównych badaniach. Ponadto poprawa utrzymywała się we wszystkich pierwszorzędowych i większości drugorzędowych punktów końcowych do końca leczenia w ramach badania bez osiągnięcia *plateau*. Sugeruje to, że maksymalny efekt leczenia w czasie nie został jeszcze osiągnięty. W obu badaniach DUP znacząco poprawił węch chorych [EMA 2019].

Wśród najistotniejszych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania DUP wyróżniono zdarzenia dotyczące zapalenia spojówek, reakcji w miejscu wstrzyknięcia, występowania eozynofilii, immunogenności, ograniczonych danych długoterminowych u chorych leczonych DUP co 2 tyg., a także niepewności dotyczącej wpływu DUP na ciążę [EMA 2019].

Zapalenie spojówek było rzadko występującym zdarzeniem niepożądanym, a częstość występowania była mniejsza niż raportowana w przypadku atopowego zapalenia skóry. Dodatkowo jak wskazano w dokumencie *EMA 2019* stosowanie DUP nie było związane z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości w analizowanej populacji chorych. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej w populacjach leczonych DUP, co było zgodne z profilem obserwowanym dla leków biologicznych. Nie ma wystarczających danych dotyczących długoterminowego stosowania DUP, aby scharakteryzować długoterminowe bezpieczeństwo [EMA 2019].

Na podstawie przedstawionych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa uznano, że korzystne efekty wynikające z leczenia DUP przeważają nad niekorzystnymi.

Dodatkowo wskazano iż oczekuje się, że stosunek korzyści do ryzyka DUP będzie utrzymywał się w czasie leczenia [EMA 2019].

3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Dupixent® [*ChPL Dupixent®*];
- FDA 2022 [*FDA 2022*];
- dane ze strony internetowej *ADRReports* [*ADR 2022*];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [*WHO UMC 2022*].

3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.15.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

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

Kortykosteroidy

Nie należy nagle przerywać przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, miejscowych ani wziewnych po rozpoczęciu leczenia dupilumabem. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli konieczne, powinno zostać przeprowadzone stopniowo i pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów może być związane z ogólnoustrojowymi objawami odstawienia i/lub maskować stany uprzednio tłumione przez leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych może prowadzić do obniżenia wyników oznaczeń biomarkerów zapalenia typu 2. Należy to wziąć pod uwagę przy ustalaniu statusu zapalenia typu 2 u chorych przyjmujących kortykosteroidy doustne.

Reakcje nadwrażliwości

Jeżeli wystąpi ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (natychmiastowa lub opóźniona), podawanie dupilumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć właściwe leczenie.

Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego i choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej. Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy występowały od kilku minut do siedmiu dni po wstrzyknięciu dupilumabu.

Choroby eozynofilowe

Podczas stosowania dupilumabu i BSC u dorosłych chorych z współistniejącą astmą, którzy uczestniczyli w programie rozwoju CRSwNP, zgłaszano przypadki zapalenia naczyń odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym (EGPA, ang. *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*). Lekarze powinni być wyczuleni na wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i/lub neuropatię u chorych z eozynofilią. Chorzy leczeni z powodu astmy mogą wykazywać ciężką eozynofilię układową, niekiedy z cechami klinicznymi eozynofilowego zapalenia płuc lub zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym, które często są leczone kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, mogą być związane ze zmniejszeniem dawki kortykosteroidów podawanych doustnie.

Zakażenie robakami pasożytniczymi

Dupilumab może wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia robakami pasożytniczymi poprzez hamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13. Chorych z istniejącymi wcześniej zakażeniami robakami pasożytniczymi należy poddać leczeniu przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Jeżeli zakażenie pojawi się u chorych w trakcie leczenia dupilumabem i nie zareagują na leczenie przeciworobacze, stosowanie dupilumabu należy przerwać do chwili ustąpienia zakażenia. Zgłaszano przypadki owsicy u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w programie rozwoju astmy dziecięcej.

Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki

Podczas stosowania dupilumabu zgłaszano zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki, przede wszystkim u chorych z atopowym zapaleniem skóry. Niektórzy chorzy zgłaszali zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie) związane z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki. Należy zalecić chorym, aby zgłaszali swojemu lekarzowi przypadki wystąpienia zaburzeń lub pogorszenia widzenia. U chorych leczonych dupilumabem, u których rozwinię się zapalenie spojówek nieustępujące po standardowym

leczeniu lub wystąpią objawy wskazujące na zapalenie rogówki, należy wykonać odpowiednie badanie okulistyczne.

Chorzy z atopowym zapaleniem skóry lub CRSwNP ze współistniejącą astmą

Chorzy stosujący dupilumab z powodu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub ciężkiego CRSwNP ze współistniejącą astmą, nie powinni korygować ani zaprzestawać leczenia przeciwastmatycznego bez skonsultowania się z lekarzem. Chorzy ze współistniejącą astmą powinni być poddani ścisłej obserwacji po odstawieniu dupilumabu.

Szczepienia

Żywe i żywe atenuowane szczepionki nie powinny być podawane jednocześnie z dupilumabem, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności takiego postępowania. Oceniono odpowiedź immunologiczną na szczepionkę TdaP i polisacharydową szczepionkę przeciw meningokokom. Zaleca się, aby chorzy zostali poddani wszystkim szczepieniom z użyciem szczepionek żywych i żywych atenuowanych, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień przed leczeniem dupilumabem.

Ciąża

Dane na temat stosowania dupilumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ produktu leczniczego na płodność. W czasie ciąży dupilumab należy stosować jedynie wtedy, jeśli potencjalne korzyści wynikające z leczenia uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dupilumab przenika do mleka kobiecego lub czy jest wchłaniany ogólnoustrojowo po spożyciu. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie dupilumabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Dupixent® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3.15.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból i opuchlizna), zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, ból stawów, opryszczka jamy ustnej i eozynofilia. Rzadko opisywano przypadki choroby posurowiczej, reakcji podobnych do choroby posurowiczej, reakcji anafilaktycznej i wrzodziejącego zapalenia rogówki.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Dupixent®.

Tabela 31.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych dupilumabem

	Dupilumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie spojówek*, opryszczka jamy ustnej*	Częste
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Częste
Zaburzenia układu immunologicznego	Obrzęk naczynioruchowy***	Niezbyt częste
	Reakcja anafilaktyczna, choroba posurowicza, reakcje podobne do choroby posurowiczej	Rzadkie
Zaburzenia w obrębie oka	Alergiczne zapalenie spojówek*	Częste
	Zapalenie rogówki* ***, zapalenie powiek* **, świąd oka* **, zespół suchego oka* **	Niezbyt częste
	Wrzodziejące zapalenie rogówki* ** **	Rzadkie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka na twarzy***	Niezbyt częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów***	Częste
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból i opuchlizna)	Częste

*zaburzenia oka i opryszczka jamy ustnej występowały głównie w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry

**częstość występowania świądu oka, zapalenia powiek i zespołu suchego oka w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry była określona jako często, a wrzodziejącego zapalenia rogówki jako niezbyt często

***zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

3.15.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego, choroby posurowiczej i (lub) reakcji podobnych do choroby posurowiczej po podaniu dupilumabu.

Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki

Wśród chorych z CRSwNP, częstość występowania zapalenia spojówek była większa w grupie przyjmującej dupilumab niż placebo, chociaż była mniejsza niż obserwowana u chorych z atopowym zapaleniem skóry. W programie rozwoju CRSwNP nie odnotowano przypadków wystąpienia zapalenia rogówki.

Eozynofilia

U chorych leczonych dupilumabem średnie początkowe zwiększenie liczby eozynofiliów w stosunku do wartości wyjściowej było większe niż u chorych otrzymujących placebo. Eozynofilię występującą w trakcie leczenia (≥ 5000 komórek/mikrolitr) odnotowano u $< 2\%$ chorych leczonych dupilumabem oraz u $< 0,5\%$ chorych otrzymujących placebo.

Zakażenia

W grupie chorych otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do chorych otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących CRSwNP. W 52-tygodniowym badaniu ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% chorych leczonych dupilumabem i 1,3% chorych otrzymujących placebo.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, dupilumab może cechować się immunogennością. Reakcje na lek w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwleukowych (ADA, ang. *Anti-Drug Antibody*) nie wiązały się na ogół z ekspozycją na dupilumab czy też z bezpieczeństwem lub skutecznością jego stosowania.

U około 5% chorych z atopowym zapaleniem skóry, astmą lub CRSwNP, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 52-tygodnie rozwinęły się ADA wobec dupilumabu, u około 2% chorych stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 2% miało przeciwciała neutralizujące. Niezależnie od grupy wiekowej, u około 2 do 4% chorych w grupie otrzymującej placebo, stwierdzono obecność przeciwciał wobec dupilumabu, u około 2% chorych stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 1% miało przeciwciała neutralizujące. U

mniej niż 1% chorych, którzy otrzymywali dupilumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania, stwierdzono wysokie miano ADA związane ze zmniejszoną ekspozycją na lek i ograniczoną skutecznością leczenia. Dodatkowo, u jednego chorego wystąpiła choroba posurowicza i u jednego wystąpiła reakcja podobna do choroby posurowicznej z towarzyszącym wysokim mianem ADA.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dorosłych z CRSwNP obserwowany przez 52 tygodnie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu.

3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2022 roku wskazano na następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Dupixent®:

- reakcje nadwrażliwości: występowały reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, choroba posurowicza, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, rumień guzowaty i rumień wielopostaciowy. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy odstawić produkt leczniczy Dupixent®;
- zapalenie spojówek i zapalenie rogówki: chorzy powinni zgłaszać lekarzowi nowe wystąpienie lub pogorszenie objawów ocznych. W razie potrzeby należy rozważyć badanie okulistyczne;
- choroby eozynofilowe: należy zwracać szczególną uwagę na wystąpienie wysypki naczyniowej, nasilenie objawów płucnych i/lub neuropatię, szczególnie po zmniejszeniu dawki doustnych kortykosteroidów;
- kortykosteroidy: nie należy nagle przerywać podawania ogólnoustrojowych, miejscowych lub wziewnych kortykosteroidów po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Dupixent®. W razie potrzeby należy stopniowo zmniejszać dawki;
- zakażenie robakami pasożytniczymi: przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Dupixent® należy leczyć istniejące wcześniej zakażenia pasożytnicze. Jeśli chorzy zostaną zakażeni podczas przyjmowania leku Dupixent® i nie zareagują na leczenie przeciwpasożytnicze, należy odstawić produkt leczniczy Dupixent® do czasu ustąpienia zakażenia;

- szczepienia: należy unikać jednoczesnego stosowania żywych szczepionek w czasie leczenia dupilumabem.

Przedstawione ostrzeżenia i środki ostrożności są zgodne z tymi zawartymi w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Dupixent®*. Dodatkowo, w dokumencie *FDA 2022* zawarto informacje dotyczące występowania bólu stawów:

- podczas stosowania produktu leczniczego Dupixent® występował ból stawów u niektórych chorych, którzy zgłaszali zaburzenia chodu lub zmniejszenie ruchomości związane z objawami ze strony stawów – niektóre przypadki zakończyły się hospitalizacją. W raportach postmarketingowych wystąpienie bólu stawów występowało ze zmienną częstością i zawierało się w przedziale czasowym od dni do miesięcy po podaniu pierwszej dawki dupilumabu. U niektórych chorych objawy ustąpiły podczas kontynuowania leczenia dupilumabem, a u innych chorych po zaprzestaniu leczenia. Należy zalecić chorym, aby zgłaszali lekarzowi nowe lub nasilone objawy stawowe. Jeśli objawy utrzymują się lub nasilają, należy rozważyć ocenę reumatologiczną i/lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Dupixent®.

3.15.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dupilumabu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano najczęstsze liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 20.08.2022 r.

Tabela 32.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dupilumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 998
Zaburzenia układu nerwowego	1 937
Zaburzenia w obrębie oka	2 023
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 925
Zaburzenia żołądka i jelit	1 173
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3 455
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 474
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 327
Badania diagnostyczne	1 207
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4 111
Procedury medyczne i chirurgiczne	1 749
Ogółem	14 310

Data przeszukania: 22.08.2022 r.

Najwięcej wystąpiło zdarzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń w obrębie oka, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, procedur medycznych i chirurgicznych, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, badań diagnostycznych oraz zaburzeń żołądka i jelit. Dla pozostałych kategorii zdarzeń niepożądanych raportowano nie więcej niż 753 przypadków.

3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dupilumabu. **Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano najczęstsze liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 21.08.2022 r.

Tabela 33.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dupilumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	14 267
Zaburzenia układu immunologicznego	2 186
Zaburzenia psychiczne	5 587
Zaburzenia układu nerwowego	7 375
Zaburzenia w obrębie oka	14 515
Zaburzenia naczyniowe	1 381
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7 829
Zaburzenia żołądka i jelit	4 911
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	35 478
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6 578
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	34 745
Badania diagnostyczne	4 161
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	36 890
Uwarunkowania społeczne	1 064
Procedury medyczne i chirurgiczne	3 262
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	1 089
Ogółem	101 191

Data przeszukania: 22.08.2022 r.

Najwięcej wystąpiło zdarzeń z kategorii urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń w obrębie oka oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych. Dla pozostałych kategorii zdarzeń niepożądanych raportowano nie więcej niż 7 829 przypadków.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- populacja uwzględniona w badaniach jest szersza niż wnioskowana, należy jednak podkreślić, że uwzględniono dane w podgrupach pozwalające na wnioskowanie w populacji jak najbardziej zbliżonej do wnioskowanej;
- część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie materiałów konferencyjnych i materiałów od Wnioskodawcy. Należy więc traktować je z ostrożnością. Zostały one jednak włączone z uwagi na zawartość informacji dodatkowych względem publikacji pełnotekstowych;
- część danych została odczytana z wykresów lub przedstawiona w postaci wykresów, co należy uznać za ograniczenie ze względu na ryzyko związane z niepewnością odczytu – wyniki oznaczone jako odczytane z wykresu należy traktować z ostrożnością;
- cztery z sześciu włączonych przeglądów systematycznych, spełniających kryterium populacji i interwencji było niskiej lub bardzo niskiej jakości wg oceny AMSTAR 2;
- w wynikach nie uwzględniono publikacji odnalezionych w przeglądzie systematycznym, w których analizowano chorych z populacji japońskiej, gdyż częstość występowania zapalenia typu 2 w CRSwNP w tej populacji chorych jest znacznie niższa niż w populacjach zachodnich. W związku z tym odpowiedź na leczenie w populacji azjatyckiej można przyjąć za inną niż w populacji białej a tym samym rola leków biologicznych w leczeniu CRSwNP w populacjach azjatyckich wydaje się być ograniczona [Kim 2022].

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia dupilumabu względem komparatora w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.

Podstawę analizy stanowią dwa badania randomizowane, podwójnie zaślepione, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DUP+BSC względem BSC:

- badanie *SINUS-24* (publikacja *Bachert 2019a*);
- badanie *SINUS-52* (publikacja *Bachert 2019a*).

Uwzględniono również badania zawierające dodatkowe wyniki z podziałem na podgrupy chorych ze względu na liczbę wcześniej wykonanych operacji oraz czasu od ich przeprowadzenia (publikacja *Hopkins 2021*), wyniki dla podgrupy ze współistniejącą astmą (publikacja *Laidlaw 2021*) oraz wyniki porównujące efekt dla obiektywnych i subiektywnych wskaźników odpowiedzi na leczenie (publikacja *Bachert 2022b*). Uwzględniono również niepublikowane dane od Wnioskodawcy dla populacji w jak największym stopniu zgodnej z wnioskowaną.

Ocena skuteczności

Istotną statystycznie przewagę DUP+BSC względem BSC odnotowano dla wszystkich analizowanych w badaniach *SINUS-24* oraz *SINUS-52* punktów końcowych.

Zastosowanie DUP pozwoliło na uzyskiwanie korzystniejszych wyników dla pierwszorzędowych punktów końcowych w 24 tygodniu obserwacji (zmiana wyniku względem wartości początkowej):

- ocena polipowatości nosa – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji *SINUS-24* (*Bachert 2019a*) -2,06 (-2,43; -1,69) $p < 0,0001$ oraz w publikacji *SINUS-24* i *SINUS-52* (*Bachert 2019a*) -1,80 (-2,10; -1,51) $p < 0,0001$.
- przekrwienie błony śluzowej nosa – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji *SINUS-24* (*Bachert 2019a*) -0,89 (-1,07; -0,71) $p < 0,0001$ oraz w publikacji *SINUS-24* i *SINUS-52* (*Bachert 2019a*) -0,87 (-1,03; -0,71) $p < 0,0001$.

Podobnie w przypadku kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w 24 tygodniu obserwacji (zmiana wyniku względem wartości początkowej) stosowanie DUP związane było z uzyskiwaniem korzystniejszych wyników:

- zmiana wyniku tomografii komputerowej zatok LMK (Lunda-MackKaya) – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji *SINUS-24 (Bachert 2019a)* -7,44 (-8,35; -6,53) $p < 0,0001$ oraz *SINUS-52 (Bachert 2019a)* -5,13 (-5,80; -4,46) $p < 0,0001$;
- całkowita ocena objawów – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji *SINUS-24 (Bachert 2019a)* -2,61 (-3,04; -2,17) $p < 0,0001$ oraz *SINUS-52 (Bachert 2019a)* -2,44 (-2,87; -2,02) $p < 0,0001$;
- test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania (UPSIT) – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji *SINUS-24 (Bachert 2019a)* 10,56 (8,79; 12,34) $p < 0,0001$ oraz *SINUS-52 (Bachert 2019a)* 10,52 (8,98; 12,07) $p < 0,0001$;
- utrata węchu – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji *SINUS-24 (Bachert 2019a)* -1,12 (-1,31; -0,93) $p < 0,0001$ oraz *SINUS-52 (Bachert 2019a)* -0,98 (-1,15; -0,81) $p < 0,0001$;
- SNOT-22 (22-pozycja w teście zatokowo-nosowym) – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio: w publikacji *SINUS-24 (Bachert 2019a)* -21,12 (-25,17; -17,06) $p < 0,0001$ oraz *SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)* -17,36 (-20,87; -13,85) $p < 0,0001$.

Wyniki kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w 52 tygodniu obserwacji (zmiana wyniku względem wartości początkowej) potwierdzają korzyści kliniczne związane ze stosowaniem DUP:

- ocena polipowatości nosa – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami w publikacji *SINUS-52 (Bachert 2019a)* wynosiła -2,40 (-2,77; -2,02) $p < 0,0001$;
- przekrwienie błony śluzowej nosa – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami w publikacji *SINUS-52 (Bachert 2019a)* wynosiła -0,98 (-1,17; -0,79) $p < 0,0001$;
- SNOT-22 – różnica (LSMD [CI 95%]) pomiędzy grupami w publikacji *SINUS-52 (Bachert 2019a)* wynosiła -20,96 (-25,03; 16,89) $p < 0,0001$.

Istotne jest, że w przypadku wielu analizowanych efektów zdrowotnych, poprawa uzyskiwana u chorych leczonych DUP była nie tylko istotna statystycznie ale również istotna klinicznie. Istotną klinicznie poprawę wyników, u chorych leczonych DUP uzyskano dla:

- oceny polipowatości nosa i przekrwienia błony śluzowej (zmiana wyniku o ≥ 1 pkt względem wartości początkowej);
- wyniku tomografii komputerowej zatok LMK (zmiana wyniku o ≥ 5 pkt względem wartości początkowej);
- całkowitej oceny objawów (zmiana wyniku o ≥ 3 pkt względem wartości początkowej);
- wyniku UPSIT (zmiana wyniku o ≥ 8 pkt względem wartości początkowej);
- wyniku w skali SNOT-22 (zmian wyniku o $\geq 8,9$ pkt względem wartości początkowej);

We wszystkich tych punktach końcowych (tj. oceny polipowatości nosa i przekrwienia błony śluzowej, wyniku tomografii komputerowej zatok LMK, całkowitej oceny objawów oraz wyniku UPSIT) wynik istotny klinicznie uzyskano jedynie dla grupy DUP+BSC. Klinicznie istotny wynik w skali SNOT uzyskano w obu badanych grupach, jednak co istotne redukcja wyników w skali SNOT-22 była około trzykrotnie wyższa w grupie stosującej dupilumab.

Uzupełniająca analiza skuteczności

Skuteczność dupilumabu w populacji dorosłych chorych z obustronnym CRSwNP została oceniona również w podziale na podgrupy chorych. Podgrupy obejmowały chorych w zależności od ilości wykonanych zabiegów chirurgicznych oraz czasu jaki upłynął od ostatniego zabiegu na podstawie połączonych wyników dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *SINUS-24* i *SINUS-52* (publikacja *Hopkins 2021*). Jak wskazano przez autorów publikacji wyniki skuteczności DUP+BSC w porównaniu z BSC w zależności od liczby wcześniejszych operacji zatok i czasu od ostatniej operacji zatok są zgodne z wynikami uzyskanymi dla populacji ITT, ze średnią różnicą względem wartości wyjściowych na korzyść dupilumabu dla wszystkich wyników, niezależnie od liczby wcześniejszych operacji zatok lub czasu od ostatniej operacji. Analiza wyników w zależności od liczby wcześniejszych operacji zatok wykazała podobną poprawę wyników w przypadku stosowania DUP+BSC w porównaniu z BSC u chorych z 1, 2 lub ≥ 3 wcześniejszymi operacjami zatok w większości punktów końcowych. Stosowanie dupilumabu wiązało się z większą poprawą wyniku NCS w porównaniu z BSC u chorych z ≥ 3 wcześniejszymi operacjami zatok niż u chorych bez wcześniejszej operacji ($p < 0,05$). Dodatkowo wielkość efektu leczenia DUP+BSC w porównaniu z BSC była na ogół większa u chorych po niedawnej operacji, z wyraźniejszą

poprawą obserwowaną u chorych, którzy przeszli operację w czasie 3 lat w porównaniu z chorymi, których czas trwania od ostatniej operacji był dłuższy [SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021)].

Skuteczność dupilumabu w populacji dorosłych chorych z obustronnym CRSwNP została oceniona dodatkowo dla podgrupy ze współistniejącą astmą na podstawie połączonych wyników dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *SINUS-24* i *SINUS-52* (publikacja *Laidlaw 2021*). Uzyskane wyniki są spójne z tymi uzyskanymi w głównej analizie skuteczności jednoznacznie wskazując na przewagę DUP+BSC vs BSC.

Ocena bezpieczeństwa

W badaniach *SINUS-24* i *SINUS-54* nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu. W badaniu *SINUS-24* zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia występowały u 3,5% w grupie stosującej DUP+BSC oraz u 2,3% w grupie przyjmującej BSC, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Z kolei w badaniu *SINUS-52* w czasie 52 tyg. obserwacji istotnie statystycznie mniej chorych przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej DUP+BSC względem grupy BSC (odpowiednio 4,0% i 11,3%). Również w podgrupie chorych ze współistniejącą astmą istotnie statystycznie mniej chorych przerwało leczenie w grupie DUP+BSC względem grupy BSC (2,3% vs 6,6% chorych).

W badaniu *SINUS-24* w czasie 48 tygodni ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie stosującej BSC, niż w grupie przyjmującej DUP+BSC (14,4% vs 4,2%), różnica ta była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Z kolei w badaniu *SINUS-52* przez 52 tyg. obserwacji 5,4% chorych doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej DUP+BSC oraz 10,0% chorych w grupie BSC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu *SINUS-24* i *SINUS-52* (w populacji ogólnej) zdarzenia niepożądane występowały z częstością odpowiednio 65% i 83,2% w grupie DUP+BSC oraz 70,5% i 90,7% w grupie BSC. Różnice pomiędzy DUP+BSC i BSC w obu badaniach nie były istotne statystycznie.

W badaniu *SINUS-24* najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie nosogardzieli – 13,3% chorych w grupie DUP+BSC vs 15,2% chorych w grupie BSC oraz nasilenie polipów nosa 11,9% w grupie DUP+BSC oraz 18,2% w grupie BSC. Nasilenie astmy raportowano znamienne statystycznie rzadziej w grupie DUP+BSC względem grupy

BSC (odpowiednio 2,1% vs 7,6% chorych), również zapalenia oskrzeli raportowano znamienne statystycznie rzadziej w grupie DUP+BSC względem grupy BSC (0,0% vs 6,1% chorych).

W badaniu *SINUS-52* najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie nosogardzieli – 20,1% chorych w grupie DUP+BSC vs 24,0% chorych w grupie BSC oraz krwawienie z nosa 8,7% w grupie DUP+BSC vs 13,3% w grupie BSC. Nasilenie polipów nosa oraz nasilenie astmy raportowano statystycznie istotnie rzadziej w grupie DUP+BSC względem grupy BSC (odpowiednio 5,4% vs 16,7% chorych oraz 4,0% vs 12,7 chorych), istotnie statystycznie rzadziej w grupie DUP+BSC względem BSC występowało również ostre zapalenie zatok (3,4% vs 10,7%).

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

W podgrupach chorych z uwzględnieniem wcześniejszego leczenia chirurgicznego lub bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazują na przewagę DUP+BSC jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

W analizie podgrup chorych istotnie statystycznie rzadziej w grupie DUP+BSC względem grupy BSC odnotowano występowanie zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (chorzy ze współistniejącą astmą), nasilenia polipów nosa (wszystkie analizowane podgrupy chorych) oraz nasilenia objawów astmy (chorzy ze współistniejącą astmą, chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego, chorzy z ≥ 1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym).

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Najwięcej wystąpiło zdarzeń z kategorii urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń w obrębie oka oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

Wnioski

Analiza skuteczności dupilumabu względem komparatora wykazała znamienne przewagę dupilumabu dla kluczowych efektów zdrowotnych (tj. nasilenie choroby, jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii). Analiza profilu bezpieczeństwa dupilumabu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest niższa. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania dupilumabu i jednocześnie uwzględniając obszary

ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie dupilumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie leczenia przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.

6. Dyskusja

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent® (dupilumab) stosowanego w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa u dorosłych chorych. Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem zapisów zawartych w ChPL Dupixent®. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego *Programu lekowego*.

Zmiany wprowadzone w Programie lekowym nie wpływają na analizę kliniczną. Pozostaje ona aktualna zarówno w zakresie doboru komparatorów, jak i przeglądu systematycznego.

Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4R α / γ c) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry, astma i CRSwNP. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.

Zdecydowana większość chorych z CRSwNP wskazuje, że w obecnej praktyce klinicznej nie ma skutecznego leczenia choroby oraz podkreślają oni potrzebę wdrożenia terapii ukierunkowanej na przyczyny choroby. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w I linii leczenia rekomendowane są miejscowe kortykosteroidy, a w późniejszych etapach stosowane są w ramach terapii skojarzonej z ogólnoustrojowymi GKS. Donosowe GKS są dobrze tolerowane przez chorego, jednak działają jedynie objawowo, a obecność polipów utrudnia dotarcie leku do błony śluzowej, z tego względu ich skuteczność jest niewielka. Gdy leczenie miejscowymi kortykosteroidami nie przynosi efektu zaleca się doustne kortykosteroidy. Rekomendowane są jedynie krótkoterminowe cykle, ponieważ długoterminowe korzyści stosowania doustnych GKS są ograniczone, a ich stosowanie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi takimi jak: sepsa, choroba zakrzepowo-zatorowa oraz zmniejszeniem mineralnej gęstości kości. Ponadto leczenie za pomocą kortykosteroidów polega na niespecyficznym eliminowaniu stanu zapalnego, nie działając przyczynowo [Bachert 2021, Claeys 2021, Giri 2022]. U części chorych wymagane jest wykonanie zabiegu chirurgicznego, jednak ryzyko nawrotu po jego wykonaniu jest wysokie, co więcej nie leczy ona reakcji zapalnej typu 2 będącej zasadniczą przyczyną choroby.

Odpowiedź na te potrzeby stanowi dupilumab. Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności dupilumabu względem BSC. Do analizy włączono randomizowane, podwójnie zaślepienie z grupami równoległymi, z kontrolną BSC badania *SINUS-24* i *SINUS-52* (publikacja *Bachert 2019a*), w których przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu względem BSC w populacji dorosłych chorych z obustronnym CRSwNP. Do badań *SINUS-24* i *SINUS-52* kwalifikowano chorych z objawami choroby pomimo stosowania donosowych kortykosteroidów, w czasie ostatnich 2 lat stosujących kortykosteroidy ogólnoustrojowe (lub z przeciwwskazaniem do ich stosowania/nietolerancją) lub z zabiegiem operacyjnym zatok przynosowych w wywiadzie oraz z obustronnym wynikiem NPS >5 (przy czym maksymalny wynosił 8, a minimalny to 2 na jedną stronę w okresie przesiewowym) oraz obecnych co najmniej dwóch objawów: przekrwienie błony śluzowej/niedrożność nosa, upośledzenie węchu (ocena przez chorego nasilenie objawów co najmniej 2 z 3, a tygodniowy średni wynik co najmniej 1 podczas randomizacji) lub wydzielina z nosa (przednia lub tylna).

Istotną statystycznie przewagę DUP+BSC względem BSC odnotowano dla wszystkich analizowanych w badaniach *SINUS-24* oraz *SINUS-52* punktów końcowych (tj. oceny polipowatości nosa, przekrwienia błony śluzowej nosa, wyniku tomografii komputerowej zatok, całkowitej oceny objawów, UPSIT, utraty węchu i SNOT-22). Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo dupilumabu jest wysokie. Ogólnie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia częściej zgłaszano u chorych w grupie BSC niż DUP+BSC. Zatem stosowanie dupilumabu jako terapii dodanej do aktualnie stosowanych leków w istotnym stopniu wpływa na poprawę wyników, w tym na istotną klinicznie redukcję w skali NPS oraz SNOT. Skuteczność dupilumabu w populacji dorosłych chorych z obustronnym CRSwNP została oceniona również w podziale na podgrupy chorych. Podgrupy obejmowały chorych w zależności od ilości wykonanych zabiegów chirurgicznych oraz czasu jaki upłynął od ostatniego zabiegu na podstawie połączonych wyników dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *SINUS-24* i *SINUS-52* (publikacja *Hopkins 2021*) oraz dodatkowo dla podgrupy ze współistniejącą astmą (publikacja *Laidlaw 2021*). Uzyskane wyniki są spójne z tymi uzyskanymi w głównej analizie skuteczności jednoznacznie wskazując na przewagę DUP vs BSC.

W ramach analizy włączono 6 przeglądów systematycznych (*Cai 2022*, *Chong 2021*, *Oykhman 2021*, *Peters 2021*, *Chen 2020*, *Iqbal 2020*). Celem wszystkich odnalezionych przeglądów

systematycznych (w tym przeglądu systematycznego *Chong 2021* o wysokiej jakości) była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia CRSwNP. Analizy przeprowadzone w odnalezionych przeglądach systematycznych oparte były w głównej mierze na dwóch badaniach: *SINUS-24* oraz *SINUS-52*. Wyniki wszystkich przeglądów jasno wskazują, że dupilumab jest terapią przynoszącą istotne korzyści kliniczne, niezależne od analizowanych efektów zdrowotnych. W badaniu *SINUS-24* i *SINUS-52* wykazano, że dupilumab znacząco poprawił wyniki dotyczące przekrwienia błony śluzowej nosa (ocena endoskopowa), wyniki dotyczące wielkości polipów nosa, wyniki Lund-Mackay, UPSIT i SNOT-22 u chorych z ciężkim CRSwNP. Po 24 tyg. terapii obniżył częstość konieczności leczenia ratunkowego (steroidy ogólnoustrojowe) lub operacji polipów nosa. Dodatkowo istotnie statystycznie poprawił wyniki kwestionariusza ACQ-6 i FEV1 (vs BSC) u chorych z ciężkim CRSwNP i współistniejącą astmą. Ponadto przedstawiono metaanalizy dowodzące, że dupilumab wykazywał wyższą skuteczność w zmniejszaniu wyniku NPS i nasilenia przekrwienia błony śluzowej nosa w porównaniu z innymi lekami biologicznymi (omalizumabem, mepolizumabem oraz benralizumabem).

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka. Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako umiarkowana ze względu na fakt uwzględnienia w analizie wyłącznie wyników pochodzących z badań eksperymentalnych. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne.

W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Dupixent® (dupilumab) stosowanego w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa w ramach programu lekowego *Leczenie ciężkiego przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa*.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 34

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla dupilumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>Interleukin-4Ralpha Blockade by Dupilumab Decreases Staphylococcus Aureus Colonization and Increases Microbial Diversity in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (CRSwNP)</i>	NCT05094570	Jeszcze nie rekrutujące	University of Virginia	Jednoramiennie, otwarte	Wykazanie, że dupilumab zmniejsza liczebność gronkowca złocistego (<i>phyla firmicutes</i>) przy jednoczesnym zwiększeniu różnorodności drobnoustrojów u chorych z CRSwNP, u których w momencie włączenia do badania posiew wykazuje obecność gronkowca złocistego.	01.07.2022 r.	31.12.2024 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Dupilumab Treatment Effects in an Ethnically Diverse Population With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (CRSwNP)</i>	NCT05246267	Rekrutujące	Montefiore Medical Center	Obserwacyjne, prospektywne, kliniczno-kontrolne	Ocena czy dodanie dupilumabu do standardowych kortykosteroidów donosowych poprawi zgłaszane przez chorych z CRSwNP wskaźniki aktywności choroby i węchu, w większości należących do mniejszości etnicznych i rasowych.	15.02.2022 r.	30.06.2026 r.
<i>Anti-IL4/IL13 Therapy With Dupilumab for Prevention of Refractory Chronic Rhinosinusitis After Endoscopic Sinus Surgery for CRSwNP</i>	NCT04596189	Rekrutujące	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)	RCT, z grupami równoległymi, podwójnie zaślepienie, maskowane, fazy IV	Ocena czy podawanie dupilumabu w okresie przed- i okołoperacyjnym w przypadku CRSwNP bezpiecznie zmniejszy stan zapalny typu 2 gojącego się środowiska zatok i pozwoli na lepiej skoordynowane i skuteczniejsze gojenie błony śluzowej.	25.05.2021 r.	Grudzień 2022 r.
<i>Efficacy of Dupilumab for Patients With Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps (CRSsNP): a Randomized Double Blind Placebo Controlled Phase II Study</i>	NCT04362501	Rekrutujące	Johns Hopkins University	RCT, z grupami równoległymi, podwójnie zaślepienie, maskowane, fazy II	Określenie klinicznej skuteczności dupilumabu w leczeniu CRS, obejmującego kilka potencjalnych endotypów choroby, z wyłączeniem skupiska polipów nosa, wcześniej określonych.	15.10.2020 r.	15.10.2023 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>The 'Real World' Olfactory Outcomes Treating Nasal Polyposis With Dupilumab</i>	NCT04869436	Rekrutujące	Lawson Health Research Institute	Jednoramienne, otwarte, fazy IV	Ocena wyniku TDI za pomocą testu Sniffin'stick u chorych z CRSwNP leczonych dupilumabem.	19.07.2021 r.	Czerwiec 2023 r.
<i>A Single-arm, 52 Weeks, Phase 4 Study to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (CRSwNP) Who Are Not Adequately Controlled With Existing Therapies</i>	NCT05049122	Aktywne, nierekrutujące	Sanofi	Jednoramienne, otwarte, fazy IV	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii dupilumabem s.c. u uczestników z Japonii w wieku ≥18 lat z CRSwNP, który nie jest odpowiednio kontrolowany za pomocą istniejących terapii.	22.10.2021 r.	07.07.2023 r.
<i>Assessing Long-Term Outcomes of DUP+BSCXENT® Treatment in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (AROMA)</i>	NCT04959448	Rekrutujące	Regeneron Pharmaceuticals	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Celem badania jest m.in. ocena długoterminowej skuteczności Dupixent® poprzez ocenę objawów zgłaszanych przez chorych, HRQoL związanej z CRSwNP i innymi chorobami współistniejącymi typu 2 oraz ich zmianą w czasie.	12.08.2021 r.	17.08.2026 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Real Life Assessment of Biologics Efficacy in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps</i>	NCT05228041	Rekrutujące	University Hospital, Lille	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena wpływu skuteczności leczenia na jakość życia, przedstawienie klinicznych i biologicznych kryteriów przepisywania oraz pomiar tolerancji i przestrzegania biologicznego leczenia w CRSwNP.	10.02.2022 r.	Lipiec 2027 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 22.08.2022 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 35.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Medline [All Fields]	The Cochrane Library [All text]	Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	(rhinosinusitis OR "chronic rhinosinusitis" OR CRS OR "rhino-sinusitis" OR nasosinusitis OR "naso sinusitis")	23 049	3 880	32 802
#2	("nasal polyps" OR "nasal polyp" OR NP OR polyp OR polyps OR nasal OR polyposis OR papilloma)	378 138	33 463	322 269
#3	#1 AND #2	8 413	1 452	9 329
#4	(dupilumab OR dupixent OR "regn 668" OR regn668 OR regn-668 OR "sar 231893" OR sar231893 OR sar-231893)	1 797	765	3 053 ^{^^}
#5	#3 AND #4	156	116 [^]	290
#6	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	18 612 141	n/d	19 503 330 ^{^^^}
#7	#5 AND #6	122	n/d	242
#8	[embase]/lim	n/d	n/d	237

[^]publikacje odnalezione w bazach The Cochrane Library 116: baza Cochrane Trials – 112, Cochrane Reviews – 3, Cochrane Protocol – 0, Clinical Answers – 1;

^{^^}zastosowano dodatkowo deskryptor tn;

^{^^^}zastosowano dodatkowo deskryptor pt;

Data wyszukiwania: 09.08.2022

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 36.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	dupilumab	377
	Dupixent	199
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(dupilumab OR Dupixent)	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(dupilumab OR Dupixent)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	dupilumab	17
	Dupixent	15
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(dupilumab OR Dupixent)	166
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(dupilumab OR Dupixent)	64
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	dupilumab	0
	Dupixent	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 15.09.2022 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 37.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Cai 2022</i> ¹⁶	<p>Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia/wykluczenia)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IA</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, BIOSIS Previews, clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu.</p> <p>Brak ograniczeń językowych.</p> <p>Data przeszukania baz: do 08.11.2021 r.</p>	<p>Przedstawienie strategii doboru leków biologicznych u chorych z CRSwNP i wskazanie kierunków dla dalszych badań.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono m.in. badania <i>SINUS-24</i> oraz <i>SINUS-52</i>.</p> <p><u>Dupilumab wykazywał wyższą skuteczność w zmniejszaniu wyniku NPS i nasilenia przekrwienia błony śluzowej nosa w porównaniu z innymi lekami biologicznymi¹⁷. Wyniki te były zgodne z analizą odpowiedzi, która wykazała, że odsetek chorych, którzy osiągnęli poprawę wyniku NPS o ≥ 1 punkt, był znacząco większy u chorych otrzymujących dupilumab niż inne leki biologiczne.</u></p> <p>Pod względem redukcji nasilenia przekrwienia błony śluzowej nosa dupilumab był skuteczniejszy od omalizumabu, mepolizumabu i benralizumabu po 24 tyg. (odpowiednio SMD [95% CI]: -0,37 [-0,66; -0,08] i -0,47 [-0,71; -0,24] i -0,90 [-1,15; -0,65]) oraz mepolizumabu i benralizumabu na koniec okresu obserwacji (SMD -0,59 [-0,88; -0,31] oraz -0,82 [-1,10 do -0,53]).</p> <p>Dupilumab wykazał lepszą skuteczność względem omalizumabu, mepolizumabu i benralizumabem we wszystkich wspólnych drugorzędowych punktach końcowych w 24. tygodniu i/lub pod koniec okresu obserwacji, z wyjątkiem wyniku SNOT-22 i</p>

¹⁶ Koniec okresu obserwacji definiowano jako >48 tyg., ponieważ najdłuższy okres obserwacji we włączonych badaniach wynosił 52 lub 56 tygodni

¹⁷ W skali NPS dupilumab wykazywał większą poprawę wyniku średnio o 1,06 punktu, 1,09 punktu i 1,64 punktu względem omalizumabu (MD [95% CI], -1,06 [-1,63; -0,48]), mepolizumabu (MD [95% CI], -1,09 [-1,68; -0,51]) i benralizumabu (MD [95% CI], -1,64 [-2,24 do -1,03]) odpowiednio po 24 tygodniach. Większą poprawę zaobserwowano również na końcu okresu obserwacji dla porównania dupilumab vs mepolizumab oraz dupilumab vs benralizumab (MD [95% CI] odpowiednio: -1,50 [-1,98; -1,01] oraz -1,82 [-2,31 do -1,33])

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>całkowitego nasilenia objawów w 24. tyg. względem omalizumabu (brak istotnych statystycznie różnic).</p> <p>Wśród chorych, po zabiegu usunięcia polipów nosa wyniki były zgodne z wynikami dla ogólnej populacji –dupilumab był skuteczniejszy względem mepolizumabu (po 24 tyg. i na koniec okresu obserwacji) w redukcji wyniku NPS i nasilenia przekrwienia błony śluzowej nosa.</p> <p><u>Nie zaobserwowano żadnych innych istotnych statystycznie różnic w efektach leczenia między przeciwciałami monoklonalnymi. Nie zaobserwowano również znaczących różnic w występowaniu ciężkich oraz nie ciężkich zdarzeń niepożądanych między różnymi przeciwciałami monoklonalnymi.</u></p>
Chong 2021	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o wysokiej jakości</p>	<p>Cochrane ENT Trials Register, Cochrane CENTRAL, MEDLINE przez Ovid (od 1946 r.), Embase (od 1974 r.) przez Ovid, Web of Knowledge, Web of Science (od 1945 r.), ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform.</p> <p>Brak ograniczeń dotyczących języka, roku oraz statusu publikacji.</p> <p>Data przeszukania baz: 28.09.2020 r.</p>	<p>Ocena skuteczności leków biologicznych w leczeniu chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono m.in. badania SINUS-24 oraz SINUS-52.</p> <p><u>DUP+BSC vs BSC/brak leczenia (wszyscy chorzy otrzymujący steroidy donosowe)</u></p> <p>Pomiędzy 16. a 52. tyg. obserwacji DUP+BSC prawdopodobnie powoduje znaczne zmniejszenie ciężkości choroby, mierzone za pomocą skali VAS¹⁸ (MD [95% CI]: -3,00, [-3,47; -2,53]; 3 badania; 784 uczestników; wyniki o umiarkowana pewność). Jest to ogólna ocena objawów, obejmująca wszystkie aspekty objawów przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.</p> <p>Jakość życia związaną z chorobą mierzono za pomocą SNOT-22¹⁹. Po 24 tyg. dupilumab powodował dużą redukcję (poprawę) wyniku SNOT-22 (MD [95% CI]: -19,61 [-22,54; -16,69]; 3 badania; 784 uczestników; wyniki wysokiej pewności).</p> <p>Pomiędzy 16. a 52. tyg. obserwacji raportowano zmniejszenie częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie DUP+BSC vs</p>

¹⁸ Punktacja od 0 do 10

¹⁹ 22-punktowy kwestionariusz, z zakresem punktacji od 0 do 110; MCID=8,9 punktu

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				BSC (odpowiednio 5,9% vs 12,5%, RR [95% CI]: 0,47 [0,29; 0,76]; 3 badania, 782 uczestników; wyniki niskiej pewności). DUP+BSC może skutkować dużym zmniejszeniem liczby chorych wymagających operacji polipów nosa (RR [95% CI] 0,17 [0,05; 0,52]; 2 badania; 725 uczestników; I ² = 28%; wyniki o umiarkowanej pewności).
Oykhman 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o umiarkowanej jakości	Medline, Embase, Cochrane CENTRAL, International Clinical Trials Registry Platform, FDA oraz EMA. Brak ograniczeń językowych. Przeszukano dodatkowo bibliografie odpowiednich badań, artykuły cytujące włączone badania. W przypadku brakujących, niejasnych lub nieopublikowanych danych kontaktowano się z autorami publikacji. Data przeszukania baz: od momentu powstania do 04.08.2021 r.	Porównanie i przedstawienie dostępnych terapii z kategorii przeciwciał monoklonalnych oraz odczulania na aspirynę wśród chorych na CRSwNP.	Dupilumab należy do najbardziej korzystnych terapii pod względem wszystkich badanych wyników ²⁰ . W porównaniu z placebo, dane naukowe o umiarkowanej do wysokiej pewności wykazały, że jakość życia związana ze zdrowiem (mierzona za pomocą SNOT-22) poprawiła się po zastosowaniu DUP+BSC (MD [95%CI]: -19,91 [-22,50; -17,32]). Ryzyko ratunkowej operacji polipów nosa zmniejszyło się po zastosowaniu DUP+BSC (RD [95% CI]: -16,35% [-18,13; -13,48]), omalizumabu (RD [95% CI]: -7,40% [-11,04; -2,43]), mepolizumabu (RD [95% CI]: -12,33% [-15,56; -7,22]) oraz odczulania na aspirynę (RD [95% CI]: -16,00% [-19,79; 0,21]; wszystkie wyniki o umiarkowanej pewności). <u>Porównania między terapiami wykazały najlepsze wyniki dla wszystkich ocenianych punktów końcowych po zastosowaniu DUP+BSC (dane naukowe od umiarkowanej do wysokiej pewności).</u>
Peters 2021	Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia/wykluczenia)	Embase, MEDLINE i Cochrane. Przeszukano ręcznie bibliografie i prezentacje konferencyjne. Publikacje w języku angielskim.	Pośrednie porównanie leczenia biologicznego (ITC, ang. <i>indirect treatment comparison</i>) w leczeniu chorych z	W 24. tygodniu DUP+BSC (względem omalizumabu) powodował większą poprawę wyników w zakresie kluczowych punktów końcowych w CRSwNP: NPS (LSMD [95% CI]: -1,04 [-1,63; -0,44]), NC (-0,35 [-0,60; -0,11]), utrata węchu (-0,66 [-0,90; -

²⁰ Jakość życia, objawy choroby, powonienie, ratunkowy zabieg chirurgiczny, ratunkowe sterydy ogólnoustrojowe, wielkość polipów nosa, radiograficzne nasilenie choroby, profil bezpieczeństwa

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Data przeszukania baz: od 01.01.1980 r. do 18.05.2020 r.	niewystarczająco kontrolowanym CRSwNP.	0,42]), test UPSIT (6,70 [4,67; 8,73]) i całkowity wynik dotyczący objawów (-1,18 [-1,95; -0,41]). Poprawa wyniku SNOT-22 była większa w przypadku DUP+BSC względem omalizumabu (brak istotności statystycznej). U chorych stosujących DUP+BSC raportowano istotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia ≥ 1 punktu poprawy wyniku NPS (OR [95% CI]: 3,58 [1,82; 7,04]) i wyniku NC (OR [95% CI]: 2,13 [1,12-4,04]), w porównaniu z omalizumabem.
<i>Chen 2020</i>	Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia/wykluczenia) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	MEDLINE (przez Ovid), Embase, Evidence-Based Medicine Reviews (EBMR), Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, Cochrane Central Register of Controlled Trials, NHS Economic Evaluation Database ²¹ Publikacje w języku angielskim.	Celem ogólnym było określenie epidemiologii i obciążenia klinicznego CRSwNP opisanego w literaturze ²² .	W badaniu <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> DUP+BSC (vs BSC) znacząco poprawił wyniki dotyczące przekrwienia błony śluzowej nosa (ocena endoskopowa), wyniki dotyczące wielkości polipów nosa, wyniki Lund-Mackay, UPSIT i SNOT-22 u chorych z ciężkim CRSwNP. Po 24 tyg. DUP+BSC obniżył częstość konieczności leczenia ratunkowego (steroidy ogólnoustrojowe) lub operacji polipów nosa o 73% vs BSC. Dodatkowo znacząco statystycznie poprawił wyniki kwestionariusza ACQ-6 i FEV1 (vs BSC) u chorych z ciężkim CRSwNP i współistniejącą astmą. W 52. tyg. DUP+BSC obniżył częstość konieczności leczenia ratunkowego (steroidy ogólnoustrojowe) lub operacji polipów nosa o 76% vs BSC. Dodatkowo znacząco statystycznie poprawił

²¹ Przeszukano dostępne strony rządowe, strony organizacji zawodowych oraz grup rzecznictwa chorych (dla epidemiologii), aby potwierdzić wyniki opublikowanej literatury. W przypadku obciążenia klinicznego wyniki przeglądu zostały zweryfikowane i uzupełnione poprzez przeszukanie strony internetowej ClinicalTrials.gov amerykańskiej Narodowej Biblioteki Medycznej oraz przegląd systematycznych przeglądów Cochrane. Ponadto wnioski z opublikowanej literatury zostały zweryfikowane w oparciu o ukierunkowane wyszukiwania literatury i bibliografie wybranych artykułów przeglądowych

²² Celem części epidemiologicznej przeglądu było podsumowanie literatury dotyczącej specyficznych aspektów epidemiologicznych CRSwNP: rozpowszechnienie, zachorowalność, ryzyko zgonu, choroby współistniejące, objawy, nasilenie, operacja jako opcja leczenia, najczęściej stosowane leki i czynniki ryzyka. Celem części przeglądu dotyczącej obciążenia klinicznego było dokonanie przeglądu badań RCT i badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących terapii stosowanych w leczeniu chorych z CRSwNP, w celu oceny skuteczności obecnych opcji leczenia oraz określenia niezaspokojonej potrzeby leczniczej w CRSwNP.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Data przeszukania baz: 08.02.2019 r. (badania epidemiologiczne), 16.02.2019 r. (badania obciążenia klinicznego).		wyniki kwestionariusza ACQ-6 i FEV1 (vs BSC) u chorych z ciężkim CRSwNP i współistniejącą astmą. Zbieżne wyniki uzyskano w badaniu NCT01920893.
<i>Iqbal 2020</i>	Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia/wykluczenia) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	PubMed, CINAHL, Embase i Cochrane Database of Systematic Reviews, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform. Publikacje w języku angielskim. Data przeszukania baz: od momentu powstania baz do 29.01.2018 r.	Ocena dowodów dotyczących stosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu CRS.	Leczenie DUP+BSC doprowadziło do istotnego zmniejszenia endoskopowej punktacji polipów nosa w CRSwNP z astmą. Doprowadziło to również do znacznego obniżenia wyniku LMK, punktacji SNOT-22 oraz poprawy wyników kwestionariusza UPSIT i węchu u chorych bez astmy. Dodatkowo około 58% chorych przeszło wcześniej operację nosa, co może sugerować korzyść z zastosowania DUP+BSC u tych chorych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu DUP+BSC vs BSC były zapalenie nosogardzieli, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz ból głowy.

7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 38.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		<i>Cai 2022</i>	<i>Chong 2021</i>	<i>Oykhman 2021</i>	<i>Peters 2021</i>	<i>Chen 2020</i>	<i>Iqbal 2020</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		Cai 2022	Chong 2021	Oykhman 2021	Peters 2021	Chen 2020	Iqbal 2020
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	n/d	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	TAK	TAK	n/d	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		<i>Cai 2022</i>	<i>Chong 2021</i>	<i>Oykhman 2021</i>	<i>Peters 2021</i>	<i>Chen 2020</i>	<i>Iqbal 2020</i>
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
16.	<u>Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Wysoka	Umiarkowana	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem, odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. SINUS-24 oraz SINUS-52

<i>SINUS-24, SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	
METODYKA	
<p>Badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, międzynarodowe, z kontrolą placebo, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji:</p> <p><u>Badanie SINUS-24:</u> tak, chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej placebo (BSC) lub dupilumab w dawce 300 mg w stosunku 1:1.</p> <p><u>Badanie SINUS-52:</u> tak, chorzy zostali losowo przydzieleni do grup przyjmujących dupilumab w dawce 300 mg (grupa A: dupilumab co drugi tydzień przez 52 tyg.; grupa B: dupilumab co drugi tydzień do 24 tyg., a następnie co 4 tyg. lub do 52 tyg.) lub do grupy przyjmującej placebo (BSC) (grupa C) w stosunku 1:1:1.</p> <p>Randomizacja w obydwu badaniach została przeprowadzona centralnie z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej lub głosowej. Randomizacja została wykonana za pomocą ClinPhone firmy Parexel ze stratyfikacją na podstawie współistniejącej zaostrzonej przez NLPZ astmy/choroby dróg oddechowych (wizyta 1.), zabiegu chirurgicznego w wywiadzie, kraju. Wielkość bloku randomizacji wynosiła cztery dla badania SINUS-24 i sześć dla badania SINUS-52;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: chorzy i badacze byli zaślepieni na etapie przydziału do leczenia, lek i BSC były w identycznie napełnionych strzykawkach oznaczonych numerem zestawu. Dane o grupie badanej zostały zamaskowane podczas transferu danych z Parexel do sponsora (do momentu zablokowania bazy danych);</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p><u>Badanie SINUS-24:</u></p> <p>spośród 276 chorych biorących udział w badaniu utracono łącznie 60 (21,7%) chorych, w tym:</p> <p>do 24. tygodnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie badanej utracono łącznie 15 (10,5%) spośród 143 chorych, w tym: 10 (7,0%) chorych z powodu przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub zabiegu chirurgicznego, 5 (3,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych; • w grupie placebo utracono łącznie 32 (24,1%) spośród 133 chorych, w tym 7 (5,3%) chorych w tym: 25 (18,8%) chorych z powodu przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub zabiegu chirurgicznego, po 3 (2,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych i innych powodów, 1 (0,8%) z powodu braku skuteczności leczenia; <p>do 48. tygodnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie badanej utracono łącznie 4 (2,8%) z 141 chorych w tym po 2 (1,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z innych powodów; • w grupie placebo utracono łącznie 9 (6,9%) z 130 chorych w tym 6 (4,6%) z innych powodów, 3 (2,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych; <p><u>Badanie SINUS-52:</u></p> <p>spośród 448 chorych biorących udział w badaniu utracono łącznie 253 (56,5%) chorych, w tym:</p> <p>do 24. tygodnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie badanej A utracono łącznie 23 (15,3%) spośród 150 chorych, w tym 16 (10,7%) chorych z powodu przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub zabiegu chirurgicznego, 4 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 3 (2,0%) z innych powodów; • w grupie badanej B utracono łącznie 13 (9,0%) spośród 145 chorych, w tym 10 (6,9%) chorych z powodu przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub zabiegu chirurgicznego, 2 (1,4%) z innych powodów, 1 (0,7%) z powodu braku skuteczności leczenia, 	

SINUS-24, SINUS-52 (Bachert 2019a)

- w grupie placebo utracono łącznie 63 (41,2%) spośród 153 chorych, w tym 44 (28,8%) chorych z powodu przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub zabiegu chirurgicznego, 10 (6,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (3,3%) z innych powodów, 3 (2,0%) z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (0,7%) z powodu braku przestrzegania zasad;

do 52. tygodnia:

- w grupie badanej A utracono łącznie 35 (23,8%) z 147 chorych w tym 22 (15,0%) z powodu przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub zabiegu chirurgicznego, po 6 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych i z innych powodów, 1 (0,7%) z powodu braku skuteczności leczenia
- w grupie badanej B utracono łącznie 22 (15,3%) z 144 chorych w tym 17 (11,8%) z powodu przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub zabiegu chirurgicznego, po 2 (1,4%) z powodu braku skuteczności leczenia i z innych powodów, 1 (0,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych;
- w grupie placebo utracono łącznie 97 (65,5%) z 148 chorych w tym 66 (44,6%) chorych z powodu przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub zabiegu chirurgicznego, 16 (10,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 (5,4%) z powodu braku skuteczności leczenia, 6 (4,1%) z innych powodów, 1 (0,7%) z powodu braku przestrzegania zasad badania;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT. Populację ITT zdefiniowano jako wszystkich chorych zrandomizowanych do badań;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków:

Badanie SINUS-24: 67 w 13 krajach (Bułgaria, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Holandia, Polska, Rumunia, Ukraina, Rosja, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone);

Badanie SINUS-52: 117 w 14 krajach (Argentyna, Australia, Belgia, Kanada, Chile, Izrael, Meksyk, Portugalia, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Turcja, Japonia i Stany Zjednoczone);

Okres obserwacji:

Badanie SINUS-24: okres wstępny wynosił 4 tyg., okres leczenia wynosił 24 tyg., po zakończeniu badania okres obserwacji wynosił 24 tyg. Badanie trwało od grudnia 2016 r. do sierpnia 2017 r.;

Badanie SINUS-52: okres wstępny wynosił 4 tyg., okres leczenia wynosił 52 tyg., po zakończeniu badania okres obserwacji wynosił 12 tyg. Badanie trwało od listopada 2016 r. do sierpnia 2017 r.;

Analiza statystyczna: W odniesieniu do dwóch punktów końcowych (NPS i NC) oszacowano, że próba obejmująca 120 chorych w badaniu SINUS-24 w 24 tyg. jest wystarczająca, zapewniłoby to średnią moc statystyczną na poziomie 98% dla dwustronnego poziomu istotności wynoszącego 5% w celu wykrycia efektu o wielkości 0,588 w NPS oraz średnią moc statystyczną na poziomie 95% w celu wykrycia efektu o wielkości 0,534 w NC, przy łącznej mocy statystycznej na poziomie 93% dla obu punktów końcowych przy braku negatywnej korelacji pomiędzy dwoma punktami końcowymi.

W badaniu SINUS-52 połączenie grup badanych A i B do badań pierwotnych (ok. 240 chorych) dałoby średnią moc statystyczną na poziomie 99% w celu wykrycia takiej samej wielkości efektu dla NPS i NC jak opisano powyżej, przy łącznej mocy statystycznej na poziomie 98% dla obu punktów końcowych.

Dane w populacji ITT analizowano za pomocą połączenia metody imputacji najgorszego przeniesienia obserwacji (WOCF, ang. *worst observation carried forward*) i wielokrotnej imputacji danych, a następnie za pomocą analizy kowariancji ANCOVA z wyjściową wartością odpowiedniego punktu końcowego, leczeniem, astmą, AERD, zabiegami operacyjnymi w wywiadzie i regionem, w którym przeprowadzono badanie, jako współzmiennymi. Brakujące dane uzyskano przy użyciu imputacji WOCF. Wnioskowanie statystyczne, w tym średnią uzyskaną ze wszystkich 40 imputowanych danych metodą najmniejszych kwadratów połączono za pomocą reguły Rubiną.

W celu kontroli ogólnego wskaźnika błędów typu 1 używano hierarchicznego wielokrotnego testowania pierwszorzędowych oraz niektórych drugorzędowych punktów końcowych, poziom istotności wynosił 5%.

Do porównania grup badanych z placebo zastosowano testowanie hierarchiczne z dwustronnym poziomem istotności równym 5%. W badaniu SINUS-52 do analizy statystycznej grupy A i B w 24 tyg. połączono, natomiast w 52 tyg. każdą z tych grup oddzielnie porównano z placebo.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

SINUS-24, SINUS-52 (Bachert 2019a)		
POPULACJA ²³		
Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • obustronne CRSwNP; • wiek ≥ 18 r.ż.; • objawy choroby pomimo stosowania donosowych kortykosteroidów; • stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w czasie ostatnich 2 lat (lub przeciwwskazanie do stosowania/nietolerancja) lub • operacja zatok przynosowych w wywiadzie; • obustronny wynik w skali NPS >5 (maksymalny 8; minimalny 2 na jedną stronę) w okresie przesiewowym; • obecność co najmniej dwóch objawów z: przekrwienie błony śluzowej/niedrożność nosa, upośledzenie węchu (ocena przez chorego nasilenie objawów co najmniej 2 z 3, a tygodniowy średni wynik co najmniej 1 podczas randomizacji²⁴) lub wydzielina z nosa (przednia lub tylna). 		
Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • nasiloną pierwszosekundową objętość wydechowa FEV1 (ang. <i>forced expiratory volume in one second</i>) wynosząca $\leq 50\%$ niż przewidywana norma; • uczestnictwo w innych badaniach dotyczących dupilumabu. 		
Dane demograficzne		
Badanie SINUS-24		
Parametr	Grupa badana (dupilumab)	Grupa kontrolna (BSC)
Liczba chorych	143	133
Mężczyźni, n (%)	88 (61,5)	70 (52,6)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	52 (39; 61)	50 (41; 60)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	27,49 (5,11)	28,36 (5,76)
Czas trwania CRSwNP, średnia (SD) [lata]	11,42 (9,69)	10,77 (8,57)
Liczba wcześniejszych operacji polipów nosa, n (%)	≥ 1	99 (69,2)
	≥ 3	33 (23,1)
Czas od ostatniej operacji polipów nosa, średnia (SD) [lata]	5,93 (5,57)	5,54 (5,07)
Stosowanie ogólnoustrojowych GKS w okresie ostatnich 2 lat, n (%)	92 (64,3)	87 (65,4)
Wynik NPS*, średnia (SD) ²⁵	5,64 (1,23)	5,86 (1,31)
Wynik NC*, średnia (SD) ²⁶	2,26 (0,57)	2,45 (0,55)

²³ Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia opisano w suplemencie do publikacji

²⁴ 0 = brak objawów, 1 = łagodne, 2 = umiarkowana i 3 = ciężka

²⁵ skala 0-8

²⁶ skala 0-3

SINUS-24, SINUS-52 (Bachert 2019a)			
Całkowity wynik SNOT-22*, średnia (SD) ²⁷	48,00 (20,16)	50,87 (20,22)	
Wynik testu węchu UPSIT*, średnia (SD) ²⁸	14,68 (8,66)	14,44 (8,31)	
Skala utraty węchu*, średnia (SD) ²⁹	2,7 (0,57)	2,73 (0,51)	
Całkowity wynik CT zatok LMS*, średnia (SD) ³⁰	18,55 (4,55)	19,55 (4,26)	
Skala nasilenia przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa z polipami nosa*, średnia (SD) ³¹	7,42 (2,01)	7,96 (2,06)	
Wyjściowy maksymalny przepływ nosowy wdechowy*, średnia (SD) [l/min]	98,59 (56,70)	83,52 (56,30)	
Wyjściowa liczba eozynofili w krwi, średnia (SD) [x10 ⁹ komórek/l]	0,44 (0,35)	0,44 (0,31)	
Wyjściowe całkowite IgE, średnia (SD) [IU/ml]	202,6 (282,37)	222,55 (269,11)	
Wyjściowe stężenie eotaksyny-3, średnia (SD) [pg/ml]	74,94 (63,36)	67,36 (73,53)	
Jakakolwiek atopowa choroba zapalna typu 2, włączając astmę lub AERD, n (%)	109 (76,2)	99 (74,4)	
Astma, n (%)	82 (57,3)	79 (59,4)	
AERD, n (%)	46 (32,2)	38 (28,6)	
Jakakolwiek atopowa choroba zapalna typu 2, wykluczając astmę lub AERD, n (%)	81 (56,6)	75 (56,4)	
Wiek zachorowania na astmę u chorych z współwystępującą astmą, średnia (SD) [lata]	38,28 (13,96)	33,42 (15,42)	
Badanie SINUS-52			
Parametr	Grupa badana Dupilumab		Grupa kontrolna (BSC)
	Grupa A: q2w	Grupa B: q2w–q4w	
Liczba chorych	150	145	153

²⁷ skala 0-110

²⁸ skala 0-40

²⁹ zakres 0-3

³⁰ skala 0-24

³¹ W skali VAS 0-10 cm

SINUS-24, SINUS-52 (Bachert 2019a)				
Mężczyźni, n (%)		97 (64,7)	87 (60,0)	95 (62,1)
Wiek, średnia (zakres) [lata]		51 (42; 61)	53 (42; 63)	53 (44; 61)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		27,96 (5,53)	27,96 (5,51)	27,91 (5,50)
Czas trwania CRSwNP, średnia (SD) [lata]		11,28 (10,38)	10,67 (9,12)	10,88 (9,40)
Liczba wcześniejszych operacji polipów nosa, n (%)	≥1	88 (58,7)	88 (58,7)	88 (57,5)
	≥3	22 (14,7)	22 (14,7)	18 (11,8)
Czas od ostatniej operacji polipów nosa, średnia (SD) [lata]		7,54 (7,02)	8,41 (6,83)	8,77 (7,15)
Stosowanie ogólnoustrojowych GKS w okresie ostatnich 2 lat, n (%)		121 (80,7)	116 (80,0)	122 (79,7)
Wynik NPS*, średnia (SD) ³²		6,07 (1,22)	6,29 (1,20)	5,96 (1,21)
Wynik NC*, średnia (SD) ³³		2,48 (0,62)	2,44 (0,59)	2,38 (0,54)
Całkowity wynik SNOT-22*, średnia (SD) ³⁴		50,16 (19,72)	51,89 (21,05)	53,48 (21,85)
Wynik testu węchu UPSIT*, średnia (SD) ³⁵		13,46 (8,20)	13,60 (7,57)	13,78 (8,31)
Skala utraty węchu, średnia (SD) ³⁶		2,81 (0,46)	2,73 (0,59)	2,72 (0,52)
Całkowity wynik CT zatok LMS*, średnia (SD) ³⁷		18,42 (3,61)	17,81 (3,89)	17,65 (3,76)
Skala nasilenia przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa z polipami nosa*, średnia (SD) ³⁸		8,24 (1,77)	7,78 (2,20)	7,98 (2,22)
Wyjściowy maksymalny przepływ nosowy wdechowy*, średnia (SD) [l/min]		80,96 (50,15)	84,86 (59,98)	87,47 (56,14)
Wyjściowa liczba eozynofili we krwi, średnia (SD) [x10 ⁹ komórek/l]		0,45 (0,39)	0,40 (0,30)	0,45 (0,36)

³² skala 0-8

³³ skala 0-3

³⁴ skala 0-110

³⁵ skala 0-40

³⁶ zakres 0-3

³⁷ skala 0-24

³⁸ W skali VAS 0-10 cm

SINUS-24, SINUS-52 (Bachert 2019a)			
Wyjściowe całkowite IgE, średnia (SD) [IU/ml]	210,82 (256,78)	282,28 (463,72)	227,80 (267,13)
Wyjściowe stężenie eotaksyny-3, średnia (SD) [pg/ml]	70,61 (45,16)	83,36 (164,07)	90,84 (111,25)
Jakakolwiek atopowa choroba zapalna typu 2, włączając astmę lub AERD, n (%)	122 (81,3)	120 (82,8)	127 (83,0)
Astma, n (%)	85 (56,7)	91 (62,8)	91 (59,5)
AERD, n (%)	35 (23,3)	41 (28,3)	44 (28,8)
Jakakolwiek atopowa choroba zapalna typu 2, wykluczając astmę lub AERD, n (%)	96 (64,0)	99 (68,3)	98 (64,1)
Wiek zachorowania na astmę u chorych z współwystępującą astmą, średnia (SD) [lata]	35,54 (15,57)	33,57 (18,18)	33,29 (16,14)
Badania SINUS-24 i SINUS-52			
Parametr	Cała populacja		
Liczba chorych	724		
Mężczyźni, n (%)	437 (60,4)		
Wiek, średnia (zakres) [lata]	52 (42; 61)		
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	27,93 (5,47)		
Czas trwania CRSwNP, średnia (SD) [lata]	11,01 (9,45)		
Liczba wcześniejszych operacji polipów nosa, n (%)	≥1	459 (63,4)	
	≥3	111 (15,3)	
Czas od ostatniej operacji polipów nosa, średnia (SD) [lata]	7,16 (6,44)		
Stosowanie ogólnoustrojowych GKS w okresie ostatnich 2 lat, n (%)	538 (74,3)		
Wynik NPS*, średnia (SD) ³⁹	5,97 (1,25)		
Wynik NC*, średnia (SD) ⁴⁰	2,40 (0,58)		

³⁹ skala 0-8

⁴⁰ skala 0-3

SINUS-24, SINUS-52 (Bachert 2019a)	
Całkowity wynik SNOT-22*, średnia (SD) ⁴¹	50,94 (20,66)
Wynik testu węchu UPSIT*, średnia (SD) ⁴²	13,98 (8,21)
Skala utraty węchu*, średnia (SD) ⁴³	2,74 (0,53)
Całkowity wynik CT zatok LMS*, średnia (SD) ⁴⁴	18,37 (4,06)
Skala nasilenia przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa z polipami nosa*, średnia (SD) ⁴⁵	7,88 (2,07)
Wyjściowy maksymalny przepływ nosowy wdechowy*, średnia (SD) [l/min]	87,07 (56,08)
Wyjściowa liczba eozynofili w krwi, średnia (SD) [x10 ⁹ komórek/l]	0,43 (0,34)
Wyjściowe całkowite IgE, średnia (SD) [IU/ml]	229,21 (318,13)
Wyjściowe stężenie eotaksyny-3, średnia (SD) [pg/ml]	77,72 (101,81)
Jakakolwiek atopowa choroba zapalna typu 2, włączając astmę lub AERD, n (%)	577 (79,7)
Astma, n (%)	428 (59,1)
AERD, n (%)	204 (28,2)
Jakakolwiek atopowa choroba zapalna typu 2, wykluczając astmę lub AERD, n (%)	449 (62,0)
Wiek zachorowania na astmę u chorych z współwystępującą astmą, średnia (SD) [lata]	34,78 (16,01)
INTERWENCJA	
<p>Podczas okresu wstępnego przed obydwoima badaniami chorzy w grupach badanych i kontrolnych otrzymywali donosowo 100 mg mometazonu furoinianu w aerozolu (do obydwu nozdrzy, dwa razy dziennie) przez 4 tyg. a następnie kontynuowali jego stosowanie w trakcie całego badania.</p> <p>Interwencja badana:</p> <ul style="list-style-type: none"> w badaniu <i>SINUS-24</i> chorzy w grupie badanej otrzymywali podskórnie 300 mg dupilumabu co 2 tygodnie przez 24 tygodnie; w badaniu <i>SINUS-52</i> chorzy w grupie badanej A otrzymywali podskórnie 300 mg dupilumabu co 2 tygodnie przez 52 tygodnie, a chorzy w grupie badanej B otrzymywali podskórnie 300 mg dupilumabu co 2 tygodnie przez pierwsze 24 tygodnie, a następnie co 4 tygodnie do 52 tygodnia badania. <p>Interwencja kontrolna:</p>	

⁴¹ skala 0-110

⁴² skala 0-40

⁴³ zakres 0-3

⁴⁴ skala 0-24

⁴⁵ W skali VAS 0-10 cm

SINUS-24, SINUS-52 (Bachert 2019a)	
<ul style="list-style-type: none"> • w badaniu <i>SINUS-24</i> chorzy w grupie BSC otrzymywali podskórną BSC co 2 tygodnie przez 24 tygodnie; • w badaniu <i>SINUS-52</i> chorzy w grupie BSC otrzymywali podskórną BSC co 2 tygodnie przez 52 tygodnie. <p>Leczenie wspomagające: Płukanie nosa roztworem soli, ogólnoustrojowe antybiotyki, krótkoterminowo ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub zabieg chirurgiczny zatokowo-nosowy były dozwolone w razie potrzeby podczas badania i okresu kontrolnego według uznania badacza.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NPS; • NC; • Wynik tomografii komputerowej zatok LMK; • Całkowita ocena objawów; • UPSIT; • Utrata węchu; • SNOT-22; • VAS; • Profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki badań laboratoryjnych dotyczące zmiany stężenia biomarkerów we krwi chorych względem wartości początkowych. 	

*Wyższe wyniki wskazują na nasilenie choroby, z wyjątkiem UPSIT gdzie wyższe wyniki wskazują na mniejsze nasilenie choroby

7th6th1st1st SINUS-24 oraz SINUS-52 (Hopkins 2021 oraz Laidlaw 2021)

W publikacji *Hopkins 2021* przedstawiono charakterystykę demograficzną chorych włączonych do badań *SINUS-24* oraz *SINUS-52* w zależności od liczby wcześniejszych operacji zatok.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 39.
Charakterystyka demograficzna chorych z CRSwNP w zależności od historii operacji zatok (*SINUS-24* i *SINUS-52*)⁴⁶

Parametr		DUP+BSC q2w	BSC	Cała populacja
Liczba chorych		438	286	724
Brak wcześniejszych operacji, n (%)		166 (37,9)	99 (34,6)	265 (36,6)
	≥1	272 (62,1)	187 (65,4)	459 (63,4)
	1	153 (56,3)	101 (54,0)	254 (55,3)

⁴⁶ Odsetki dla chorych z 1, 2 lub ≥3 wcześniejszymi operacjami oraz dla czasu od ostatniej operacji obliczono, stosując jako mianownik liczbę chorych z ≥1 operacją

Parametr		DUP+BSC q2w	BSC	Cała populacja
Liczba wcześniejszych operacji, n (%)	2	55 (20,2)	39 (20,9)	94 (20,5)
	≥3	64 (23,5)	47 (25,1)	111 (24,2)
Liczba wcześniejszych operacji, średnia (SD)		1,96 (1,64)	1,96 (1,45)	1,96 (1,56)
Czas od ostatniej operacji ⁴⁷ , n (%) [lata]	<3	81 (29,8)	55 (29,4)	136 (29,6)
	≥3 i <5	47 (17,3)	34 (18,2)	81 (17,6)
	≥5 i <10	80 (29,4)	53 (28,3)	133 (29,0)
	≥10	63 (23,2)	45 (24,1)	108 (23,5)
Czas od ostatniej operacji, mediana (Q1; Q3) [lata]		5,33 (2,53; 9,62)	5,24 (2,62; 9,83)	5,31 (2,56; 9,62)

⁴⁷ Brak danych dotyczących czasu od ostatniej operacji dla jednego chorego

Tabela 40.
Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych według liczby wcześniejszych operacji zatok

Parametr	Brak operacji	≥1 operacja	1 operacja	2 operacje	≥3 operacje	
Liczba chorych	265	459	254	94	111	
Mężczyźni, n (%)	169 (63,8)	268 (58,4)	148 (58,3)	50 (53,2)	70 (63,1)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	51,4 (13,2)	51,4 (12,6)	52,3 (12,6)	49,5 (13,2)	50,9 (11,9)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	28,50 (5,73)	27,60 (5,30)	26,95 (4,87)	27,87 (5,38)	28,87 (5,93)	
Czas od pierwszego rozpoznania polipów nosa, średnia (SD) [lata]	5,53 (6,02)	14,20 (9,62)	12,29 (9,48)	14,60 (8,73)	18,37 (9,42)	
Wiek w momencie wystąpienia polipów nosa, średnia (SD) [lata]	45,98 (13,01)	37,23 (13,18)	40,02 (13,24)	35,00 (12,19)	32,60 (12,27)	
Astma/NLPZ-ERD w wywiadzie, n (%)	129 (48,7)	322 (70,2)	171 (67,3)	66 (70,2)	85 (76,6)	
Stosowanie ogólnoustrojowych GKS w czasie 2 lat, n (%)	246 (92,8)	292 (63,6)	160 (63,0)	57 (60,6)	75 (67,6)	
Czas od ostatniej operacji, średnia (SD) [lata]	n/d	7,16 (6,44)	8,12 (7,40)	6,50 (4,80)	5,50 (4,69)	
Czas od ostatniej operacji ⁴⁸ , n (%) [lata]	<3	n/d	136 (29,7)	70 (27,7)	24 (25,5)	42 (37,8)
	≥3 i <5	n/d	81 (17,7)	41 (16,2)	19 (20,2)	21 (18,9)
	≥5 i <10	n/d	133 (29,0)	70 (27,7)	28 (29,8)	35 (31,5)
	≥10	n/d	108 (23,6)	72 (28,5)	23 (24,5)	13 (11,7)

⁴⁸ Brak danych dotyczących czasu od ostatniej operacji dla jednego chorego

Parametr		Brak operacji	≥1 operacja	1 operacja	2 operacje	≥3 operacje
Oceniane skale, średnia (SD)	NPS (0-8)	6,15 (1,20)	5,86 (1,26)	5,96 (1,20)	5,62 (1,31)	5,83 (1,35)
	NC (0-3)	2,33 (0,60)	2,44 (0,56)	2,44 (0,55)	2,33 (0,60)	2,54 (0,54)
	LMK (0-24)	17,15 (3,92)	19,07 (3,97)	18,57 (4,23)	19,34 (3,50)	19,95 (3,59)
	UPSIT (0-40)	16,02 (8,93)	12,80 (7,52)	12,87 (7,82)	12,97 (7,89)	12,49 (6,48)
	LoS (0-3)	2,65 (0,54)	2,79 (0,52)	2,76 (0,56)	2,81 (0,43)	2,83 (0,50)
	SNOT-22 (0-110)	49,72 (21,44)	51,63 (20,19)	51,49 (20,60)	51,97 (20,77)	51,68 (18,89)
	EQ-5D (VAS 0-100)	65,56 (22,15)	65,37 (19,34)	65,74 (18,47)	64,03 (20,73)	65,61 (20,23)
Biomarkery, średnia (SD)	Eozynofile we krwi [$1 \times 10^9/l$]	0,37 (0,31)	0,47 (0,36)	0,47 (0,37)	0,43 (0,32)	0,50 (0,36)
	Całkowite IgE [j,m./ml]	241,22 (308,35)	222,31 (323,75)	239,02 (350,90)	187,99 (297,47)	213,07 (276,39)
	Periostyna [ng/ml]	104,96 (40,67)	116,65 (52,43)	118,04 (51,15)	109,83 (45,61)	119,21 (60,16)
	Chemokina regulowana przez aktywację i grasicę [pg/ml]	351,19 (243,42)	361,32 (256,44)	362,89 (254,80)	345,58 (195,63)	371,22 (303,76)

7.6.1.2. SINUS-24 oraz SINUS-52 (Laidlaw 2021)

W publikacji *Laidlaw 2021* przedstawiono charakterystykę demograficzną chorych włączonych do badań *SINUS-24* oraz *SINUS-52* w zależności od występowania współistniejącej astmy.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 41.
Charakterystyka demograficzna chorych z CRSwNP w zależności od współwystępowania astmy

Parametr		DUP+BSC q2w	BSC
Liczba chorych		258	170
Mężczyźni, n (%)		134 (51,9)	76 (44,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		52,15 (12,60)	50,60 (13,30)
Czas trwania polipów nosa, średnia (SD) [lata]		12,20 (9,98)	12,06 (9,43)
Chorzy z ≥1 operacją polipów nosa, n (%)		183 (70,9)	121 (71,2)
Stosowanie ogólnoustrojowych GKS w czasie 2 lat, n (%)		194 (75,2)	130 (76,5)
Oceniane skale ⁴⁹ , średnia (SD)	Obustronne endoskopowe NPS (0-8)	6,07 (1,22)	5,82 (1,32)
	NC (przed południem) (0-3)	2,42 (0,60)	2,43 (0,53)
	Całkowity wynik LMK (0-24)	19,14 (3,72)	19,15 (3,85)
	NPIF [l/min]	88,63 (58,27)	84,57 (55,78)
	SNOT-22 (0-110)	52,15 (19,77)	56,72 (20,61)
	TSS ⁵⁰ (0-9)	7,31 (1,39)	7,32 (1,33)
	EQ-5D (VAS 0-100)	64,45 (19,71)	62,60 (20,45)
Nasilenie zapalenia zatok przynosowych (VAS 0-10 cm)		7,95 (1,99)	8,18 (2,08)

⁴⁹ Wyższe średnie wyniki wskazują na cięższą chorobę; dla NPIF i VAS dla EQ-5D niższe średnie wyniki wskazują na cięższą chorobę

⁵⁰ Złożony wynik nasilenia objawów dla sumy dziennych objawów NC, utraty węchu oraz przedniego i tylnego wycieku z nosa

Parametr		DUP+BSC q2w	BSC
Eozynofile we krwi [$\times 10^9/l$]	Średnia (SD)	0,52 (0,40)	0,51 (0,38)
	Mediana	0,43	0,42
Całkowite IgE [$\mu g/ml$]	Średnia (SD)	251,22 (329,98)	245,94 (274,66)
	Mediana	131,00	155,00

Tabela 42.
Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych według współistniejącej astmy

Parametr		Chorzy z astmą	Chorzy bez astmy
Liczba chorych		428	296
Mężczyźni, n (%)		210 (49,1)	227 (76,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		51,54 (12,89)	51,19 (12,75)
Czas trwania polipów nosa, średnia (SD) [lata]		12,14 (9,75)	9,36 (8,74)
Chorzy z ≥ 1 operacją polipów nosa, n (%)		304 (71,0)	155 (52,4)
Stosowanie ogólnoustrojowych GKS w czasie 2 lat, n (%)		324 (75,7)	214 (72,3)
Oceniane skale ⁵¹ , średnia (SD)	Obustronne endoskopowe NPS (0-8)	5,97 (1,26)	5,96 (1,23)
	NC (przed południem) (0-3)	2,42 (0,57)	2,37 (0,59)
	Całkowity wynik LMK (0-24)	19,14 (3,77)	17,23 (4,21)
	NPIF [l/min]	87,02 (57,26)	87,14 (54,42)
	SNOT-22 (0-110)	53,98 (20,21)	46,55 (20,55)
	TSS ⁵² (0-9)	7,31 (1,37)	6,93 (1,48)
	EQ-5D (VAS 0-100)	63,71 (20,01)	67,89 (20,74)
Nasilenie zapalenia zatok przynosowych (VAS 0-10 cm)		8,04 (2,03)	7,65 (2,11)

⁵¹ Wyższe średnie wyniki wskazują na cięższą chorobę; dla NPIF i VAS dla EQ-5D niższe średnie wyniki wskazują na cięższą chorobę

⁵² Złożony wynik nasilenia objawów dla sumy dziennych objawów NC, utraty węchu oraz przedniego i tylnego wycieku z nosa

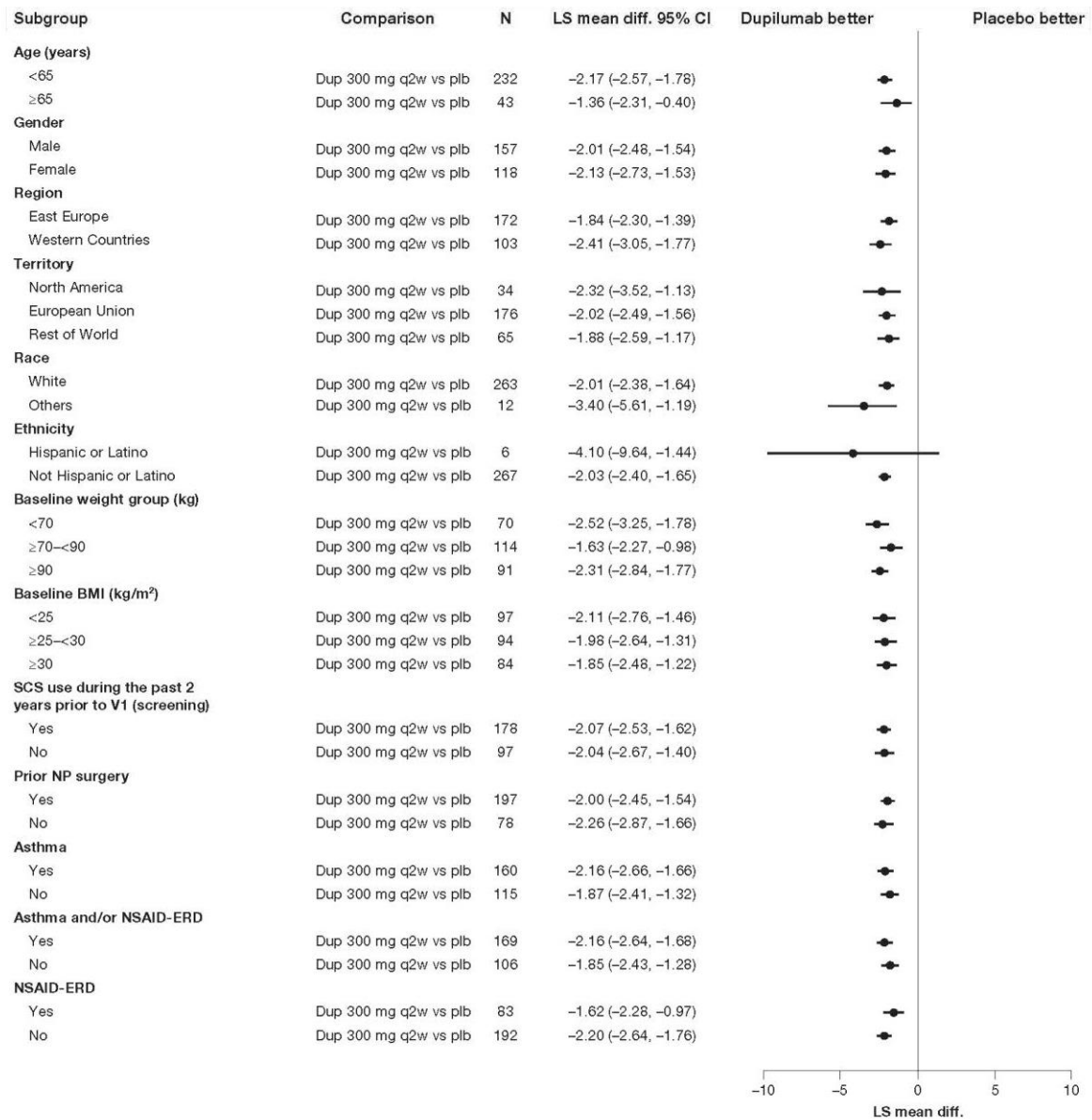
Parametr		Chorzy z astmą	Chorzy bez astmy
Eozynofile we krwi [$\times 10^9/l$]	Średnia (SD)	0,51 (0,39)	0,32 (0,22)
	Mediana	0,43	0,26
Całkowite IgE [$\mu g/ml$]	Średnia (SD)	249,12 (308,82)	200,29 (329,59)
	Mediana	135,00	95,50

7.7. Wyniki z publikacji *Bachert 2019a* nieuwzględnione w głównej części dokumentu

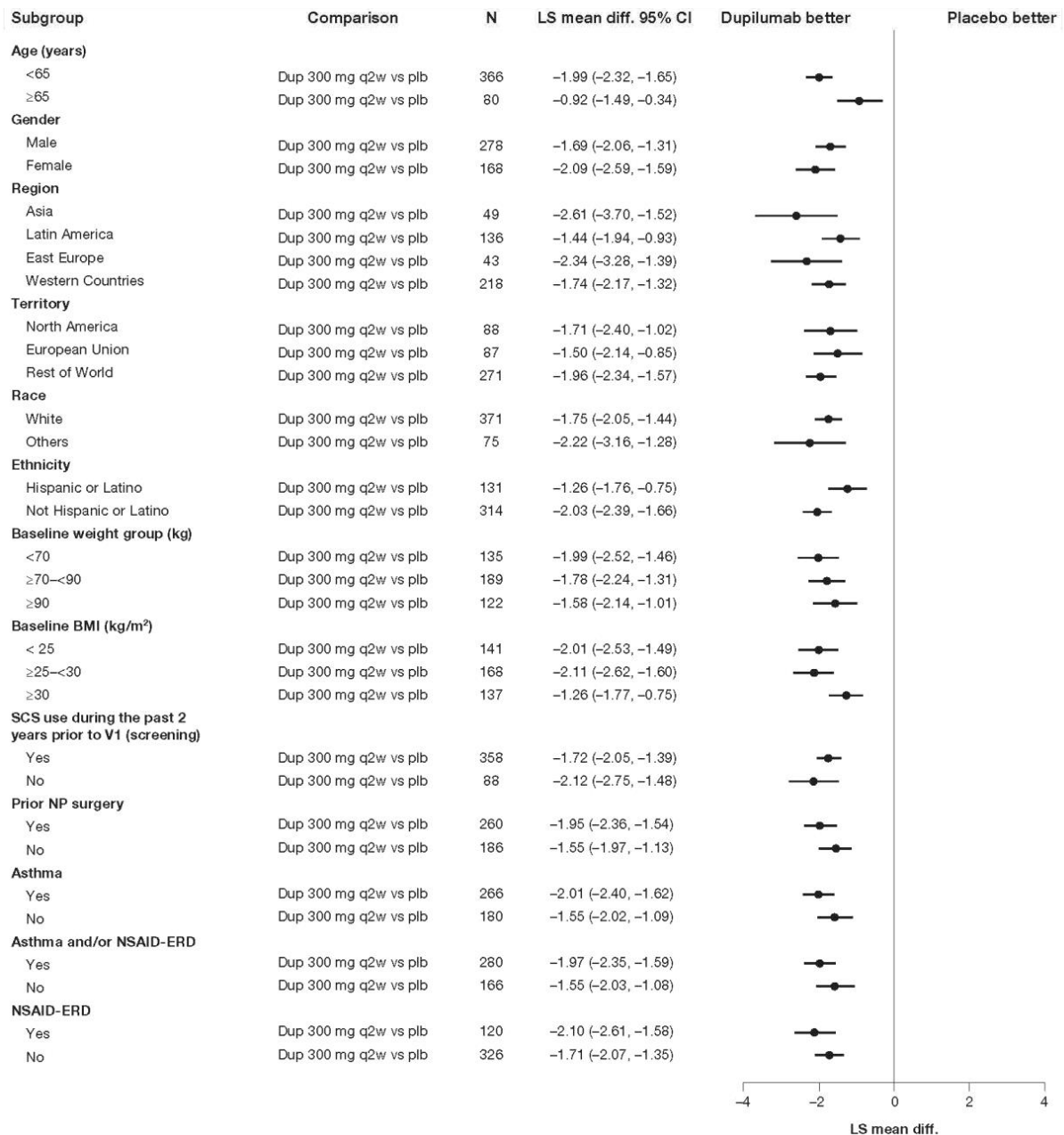
7.7.1. Analizy w podgrupach

Na poniższych rysunkach przedstawiono wyniki skuteczności obejmujące ocenę polipowatości nosa oraz przekrwienia błony śluzowej nosa z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych. Zarówno w badaniu *SINUS-24* jak i *SINUS-52* w przewarżającej części wyodrębnionych podgrup wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

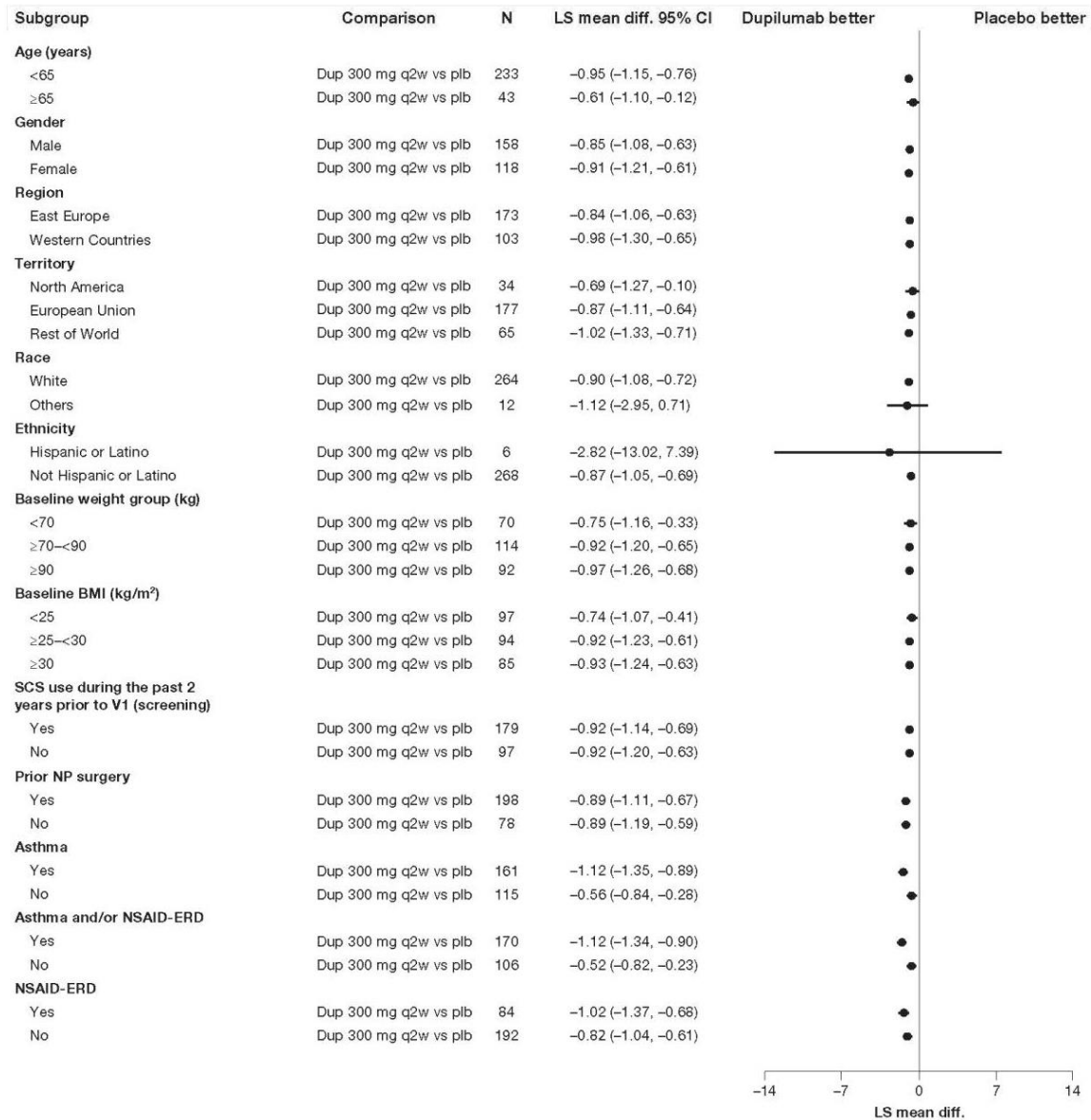
Rysunek 36.
Wyniki oceny polipowatości nosa w podgrupach badania SINUS-24 – publikacja Bachert 2019a



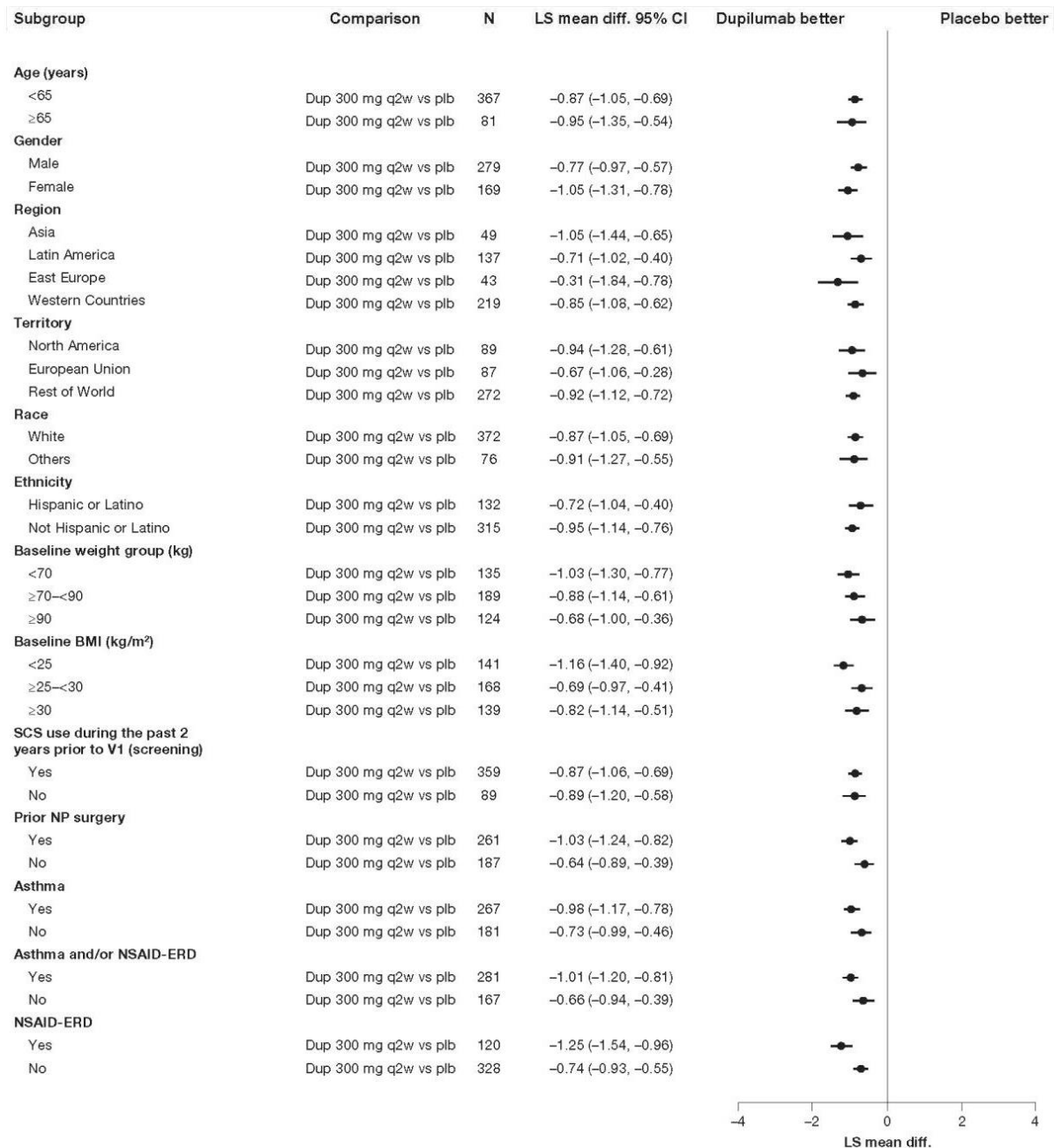
Rysunek 37.
Wyniki oceny polipowatości nosa w podgrupach badania SINUS-52 – publikacja Bachert 2019a



Rysunek 38.
Wyniki przekrwienia błony śluzowej nosa w podgrupach badania SINUS-24 – publikacja Bachert 2019a



Rysunek 39.
Wyniki przekrwienia błony śluzowej nosa w podgrupach badania SINUS-52 – publikacja Bachert 2019a



7.7.2. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe

W badaniach *SINUS-24* oraz *SINUS-52* analizowano również dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe takie jak: średnia zmiana nasilenia zapalenia zatok przynosowych, średnia zmiana szczytowego przepływu wdechowego przez nos oraz średnia zmiana dziennej oceny objawów nieżyty nosa. We wszystkich punktach końcowych wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe wyniki poniżej.

Tabela 43.

Średnia zmiana wyników skuteczności dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Nasilenie zapalenia zatok przynosowych (oceniwane w skali VAS 0-10 cm)							
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-4,54 (0,23)	143	-1,34 (0,24)	13 3	-3,20 (-3,79; -2,60)	TAK p<0,000 1
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-4,32 (0,19)	295	-1,39 (0,24)	15 3	-2,93 (-3,45; -2,40)	TAK p<0,000 1
Szczytowy przepływ wdechowy przez nos [l/min]							
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	54,50 (3,73)	143	14,09 (3,97)	13 3	40,41 (30,42; 50,39)	TAK p<0,000 1
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	55,29 (3,08)	295	18,65 (3,95)	15 3	36,63 (28,01; 45,26)	TAK p<0,000 1
Dzienna ocena objawów nieżyty nosa (skala 0-3)							
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-1,04 (0,06)	143	-0,42 (0,06)	13 3	-0,62 (-0,78; -0,46)	TAK p<0,000 1
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	-0,99 (0,05)	295	-0,40 (0,07)	15 3	-0,59 (-0,74; -0,44)	TAK p<0,000 1

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość podana przez autorów publikacji, *p* są jako wartości nominalne

7.7.3. Wyniki skuteczności z uwzględnieniem odchyłeń potencjalnie wpływających na skuteczność leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w badaniu *SINUS-24* i *SINUS-52*, podczas oceny których wykluczono chorych z dużymi/krytycznymi odchyleniami potencjalnie wpływającymi na skuteczność leczenia. We wszystkich punktach końcowych wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe wyniki poniżej.

Tabela 44.
Średnia zmiana wyników skuteczności względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC			BSC			LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia (SD)	Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia (SD)	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Ocena polipowatości nosa (skala 0-8)									
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	3,74 (1,97)	-1,93 (0,14)	138	5,96 (1,43)	0,14 (0,15)	129	-2,07 (-2,44; -1,69)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	4,45 (1,89)	-1,72 (0,11)	284	6,10 (1,18)	0,08 (0,14)	144	-1,80 (-2,10; -1,50)	TAK p<0,0001
	52 tyg.	3,76 (2,18)	-2,26 (0,15)	145	6,11 (1,52)	0,12 (0,15)	144	-2,37 (-2,75; -1,99)	TAK p<0,0001
Przekrwienie błony śluzowej nosa (skala 0-3)									
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	0,94 (0,73)	-1,35 (0,07)	138	1,90 (0,85)	-0,46 (0,07)	129	-0,89 (-1,07; -0,71)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	1,19 (0,90)	-1,28 (0,06)	284	2,02 (0,77)	-0,40 (0,08)	144	-0,88 (-1,05; -0,72)	TAK p<0,0001
	52 tyg.	1,09 (0,92)	-1,39 (0,08)	145	2,03 (0,79)	-0,39 (0,08)	144	-0,99 (-1,19; -0,80)	TAK p<0,0001
Wynik tomografii komputerowej zatok (skala 0-24)									
<i>SINUS-24</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	10,80 (4,77)	-8,24 (0,34)	138	19,06 (4,38)	-0,68 (0,37)	129	-7,56 (-8,46; -6,65)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52</i> (Bachert 2019a)	24 tyg.	12,84 (3,79)	-5,26 (0,24)	284	17,71 (3,83)	-0,14 (0,31)	144	-5,12 (-5,80; -4,44)	TAK p<0,0001

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC			BSC			LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia (SD)	Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia (SD)	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Całkowita ocena objawów (skala 0-9)									
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	3,16 (1,91)	-3,79 (0,16)	138	6,00 (2,03)	-1,17 (0,17)	129	-2,62 (-3,05; -2,18)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	3,75 (2,42)	-3,52 (0,15)	284	6,09 (1,98)	-1,03 (0,20)	144	-2,49 (-2,92; -2,06)	TAK p<0,0001
Test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania (skala 0-40)									
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	25,40 (9,43)	11,26 (0,67)	138	14,52 (8,50)	0,72 (0,72)	129	10,53 (8,75; 12,32)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	23,97 (9,11)	9,78 (0,57)	284	13,19 (7,95)	-0,94 (0,72)	144	10,73 (9,16; 12,29)	TAK p<0,0001
Utrata węchu (skala 0-3)									
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	1,34 (0,99)	-1,41 (0,07)	138	2,50 (0,77)	-0,28 (0,08)	129	-1,14 (-1,33; -0,95)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	1,54 (1,02)	-1,22 (0,06)	284	2,50 (0,79)	-0,23 (0,08)	144	-0,99 (-1,17; -0,82)	TAK p<0,0001
SNOT-22 (skala 0-110)									
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	18,44 (14,67)	-30,51 (1,55)	138	39,98 (22,53)	-9,32 (1,63)	129	-21,19 (-25,27; -17,12)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	23,64 (18,36)	-28,23 (1,28)	284	42,13 (23,15)	-10,47 (1,63)	144	-17,76 (-21,32; -14,20)	TAK p<0,0001
	52 tyg.	21,23 (18,21)	-30,30 (1,64)	145	43,80 (22,76)	-9,11 (1,63)	144	-21,20 (-25,31; -17,09)	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość podana przez autorów publikacji

7.7.4. Wyniki skuteczności z uwzględnieniem chorób współistniejących

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w *SINUS-24* i *SINUS-52* ocenianych u chorych ze współistniejącą astmą, chorobą układu oddechowego zaostrzoną przez NLPZ lub wcześniejszymi zabiegami chirurgicznymi, które mogą mieć wpływ na skuteczność leczenia.

We wszystkich punktach końcowych wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe wyniki poniżej.

Tabela 45.

Średnia zmiana wyników skuteczności względem wartości początkowych u chorych ze współistniejącą astmą

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Ocena polipowatości nosa (skala 0-8)							
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-1,89 (0,20)	82	0,27 (0,20)	79	-2,16 (-2,66; -1,66)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-1,88 (0,13)	176	0,13 (0,17)	91	-2,01 (-2,40; -1,62)	TAK p<0,0001
Przekrwienie błony śluzowej nosa (skala 0-3)							
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-1,48 (0,09)	82	-0,36 (0,09)	79	-1,12 (-1,35; -0,89)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-1,36 (0,07)	176	-0,39 (0,09)	91	-0,98 (-1,17; -0,78)	TAK p<0,0001
Wynik tomografii komputerowej zatok (skala 0-24)							
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-7,97 (0,47)	82	-0,15 (0,47)	79	-7,82 (-9,00; -6,65)	TAK P<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-5,86 (0,31)	176	-0,33 (0,40)	91	-5,53 (-6,42; -4,64)	TAK P<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least squares*)

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość podana przez autorów publikacji, *p* są jako wartości nominalne

Tabela 46.

Średnia zmiana wyników skuteczności względem wartości początkowych u chorych z chorobą układu oddechowego zaostrzoną przez NLPZ

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Ocena polipowatości nosa (skala 0-8)							
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-1,41 (0,26)	46	0,21 (0,27)	38	-1,62 (-2,28; -0,97)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-1,82 (0,19)	76	0,27 (0,23)	44	-2,10 (-2,61; -1,58)	TAK p<0,0001

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Przekrwienie błony śluzowej nosa (skala 0-3)							
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-1,39 (0,14)	46	-0,37 (0,14)	38	-1,02 (-1,37; -0,68)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-1,43 (0,11)	76	-0,18 (0,13)	44	-1,25 (-1,54; -0,96)	TAK p<0,0001
Wynik tomografii komputerowej zatok (skala 0-24)							
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-7,37 (0,68)	46	-0,71 (0,74)	38	-6,66 (-8,37; -4,95)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-6,26 (0,50)	76	-0,14 (0,61)	44	-6,13 (-7,48; -4,78)	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

***wartość podana przez autorów publikacji, p są jako wartości nominalne

Tabela 47.

Średnia zmiana wyników skuteczności względem wartości początkowych u chorych z wcześniejszymi zabiegami chirurgicznymi

Badanie (publikacja)	OBS	DUP+BSC		BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia zmiana LS* (SE)	N	Średnia zmiana LS* (SE)	N		
Ocena polipowatości nosa (skala 0-8)							
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-1,86 (0,18)	99	0,14 (0,18)	99	-2,00 (-2,45; -1,54)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-1,73 (0,15)	173	0,22 (0,19)	88	-1,95 (-2,36; -1,54)	TAK p<0,0001
Przekrwienie błony śluzowej nosa (skala 0-3)							
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-1,41 (0,08)	99	-0,52 (0,09)	99	-0,89 (-1,11; -0,67)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-1,30 (0,08)	173	-0,27 (0,10)	88	-1,03 (-1,24; -0,82)	TAK p<0,0001
Wynik tomografii komputerowej zatok (skala 0-24)							
<i>SINUS-24 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-7,60 (0,41)	99	-0,39 (0,42)	99	-7,21 (-8,30; -6,12)	TAK p<0,0001
<i>SINUS-52 (Bachert 2019a)</i>	24 tyg.	-5,42 (0,33)	173	-0,10 (0,42)	88	-5,32 (-6,22; -4,41)	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least-squares*)

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji, ang. *least squares mean difference* – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

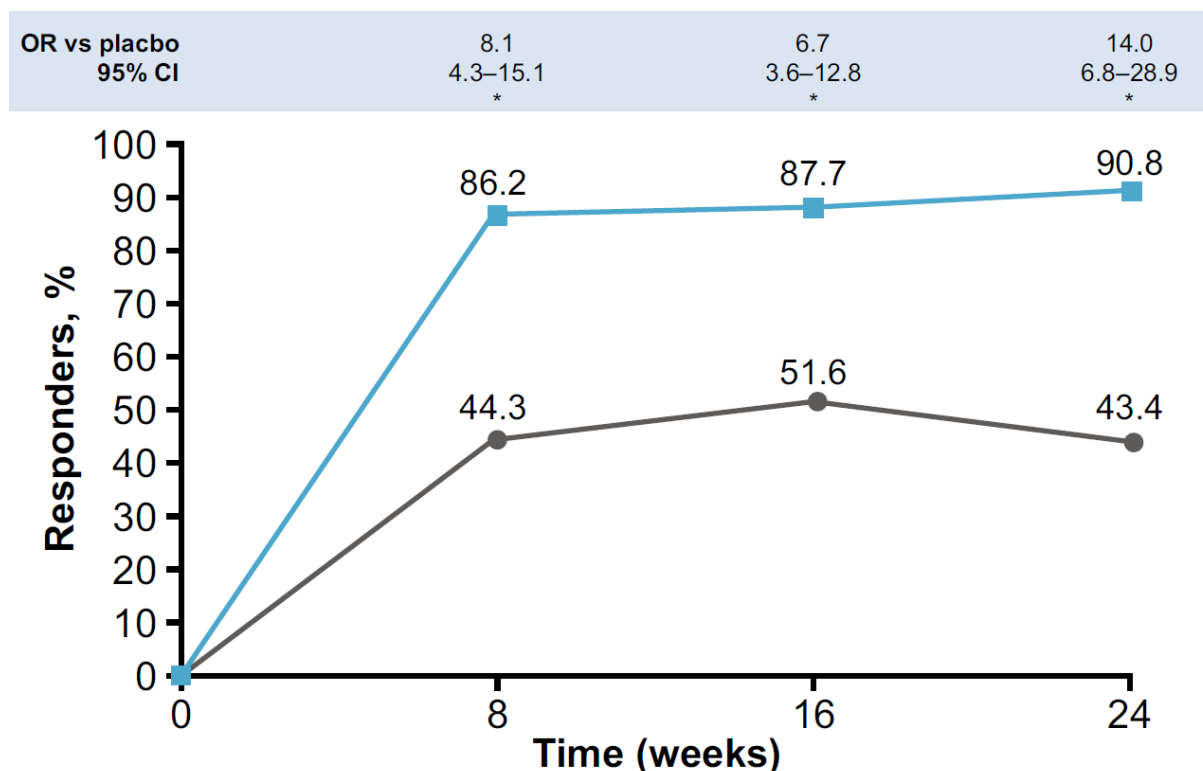
***wartość podana przez autorów publikacji, p są jako wartości nominalne

7.8. Wyniki z publikacji *Bachert 2022b*

7.8.1. Częstość poprawy wyniku

Rysunek 40.

Częstość poprawy wyniku w ocenie polipowatości nosa LUB przekrwienia błony śluzowej nosa/utruty węchu/przedni i tylny wyciek z nosa (poprawa ≥ 1) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-24*

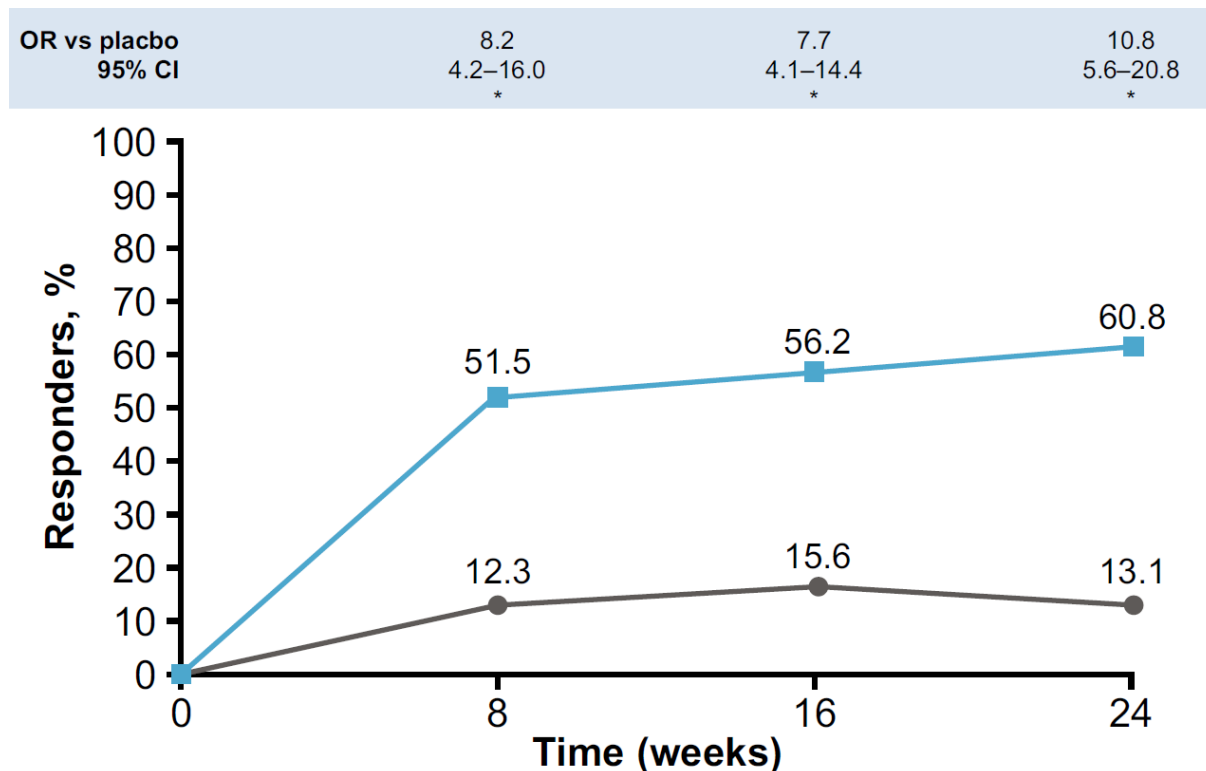


Źródło: *Bachert 2022b*

BSC (astma) – szara, ciągła linia; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia

Rysunek 41.

Częstość poprawy wyniku w ocenie polipowatości nosa ORAZ przekrwienia błony śluzowej nosa/utraty węchu/przedni i tylny wyciek z nosa (poprawa ≥ 1) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-24*



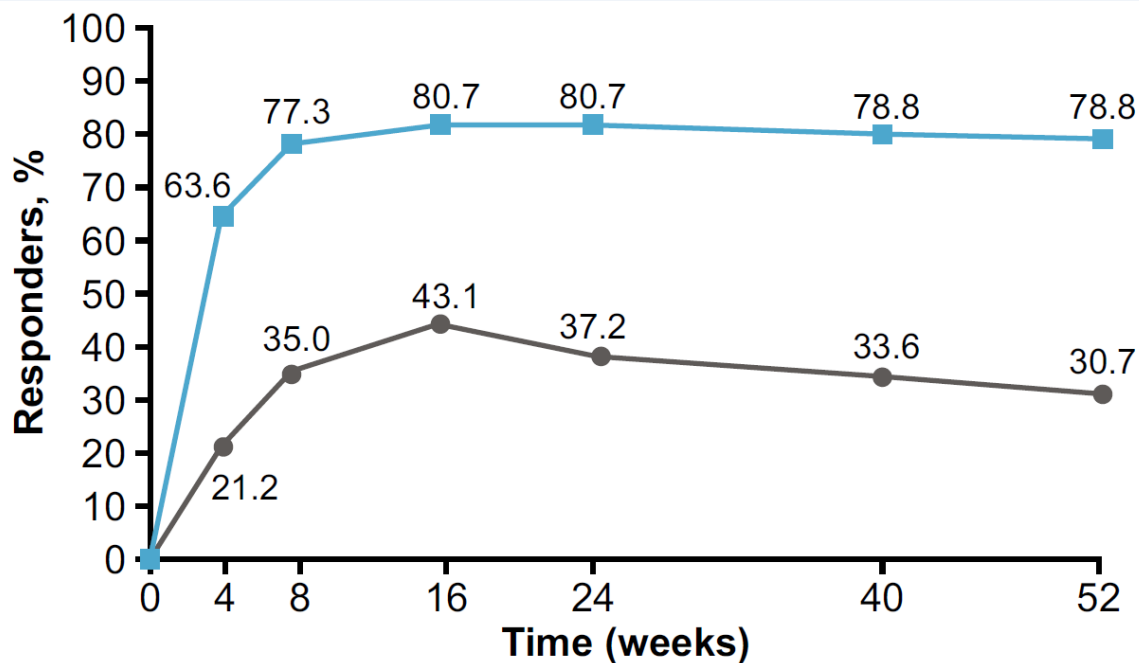
Źródło: *Bachert 2022b*

BSC (astma) – szara, ciągła linia; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia

Rysunek 42.

Częstość poprawy wyniku w ocenie polipowatości nosa LUB przekrwienia błony śluzowej nosa/utruty węchu/przedni i tylny wyciek z nosa (poprawa ≥ 1) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-52*

OR vs placebo	6.7	6.6	5.5	7.3	6.7	8.9
95% CI	4.0–10.9	4.1–10.6	3.5–8.8	4.5–11.7	3.8–11.7	4.9–16.5
	*	*	*	*	*	*



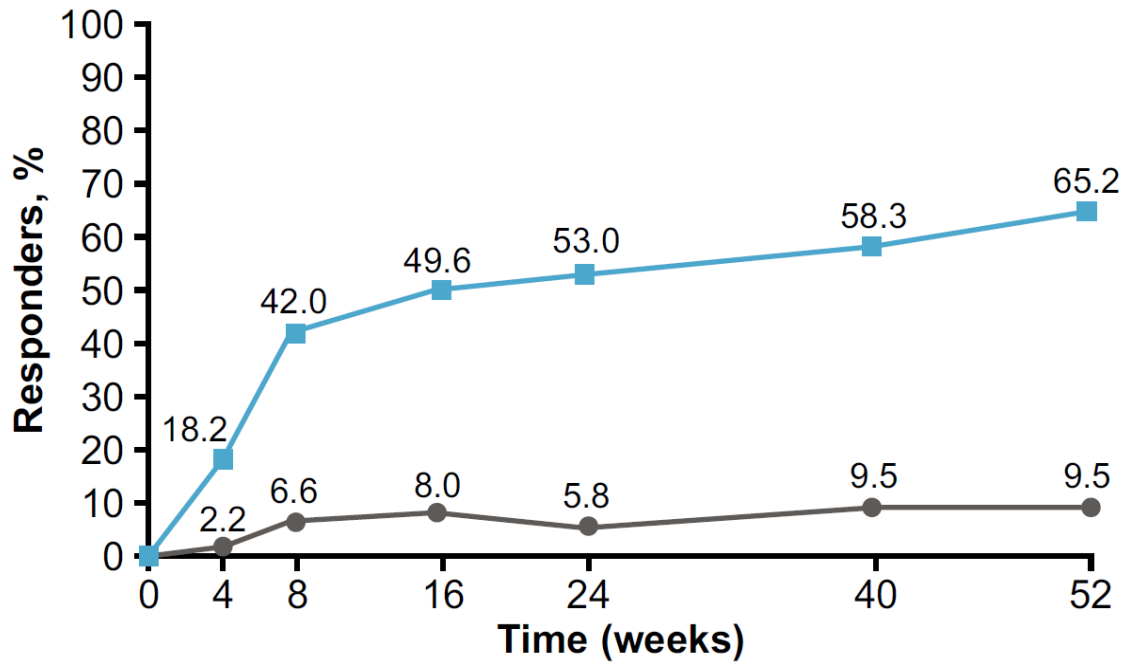
Źródło: *Bachert 2022b*

BSC (astma) – szara, ciągła linia; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia

Rysunek 43.

Częstość poprawy wyniku w ocenie polipowatości nosa ORAZ przekrwienia błony śluzowej nosa/utruty węchu/przedni i tylny wyciek z nosa (poprawa ≥ 1) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-52*

OR vs placebo	10.4	12.1	12.4	18.8	14.9	24.8
95% CI	3.1–34.7	5.6–26.3	6.2–24.8	8.6–41.0	7.3–30.3	11.4–53.7
	*	*	*	*	*	*



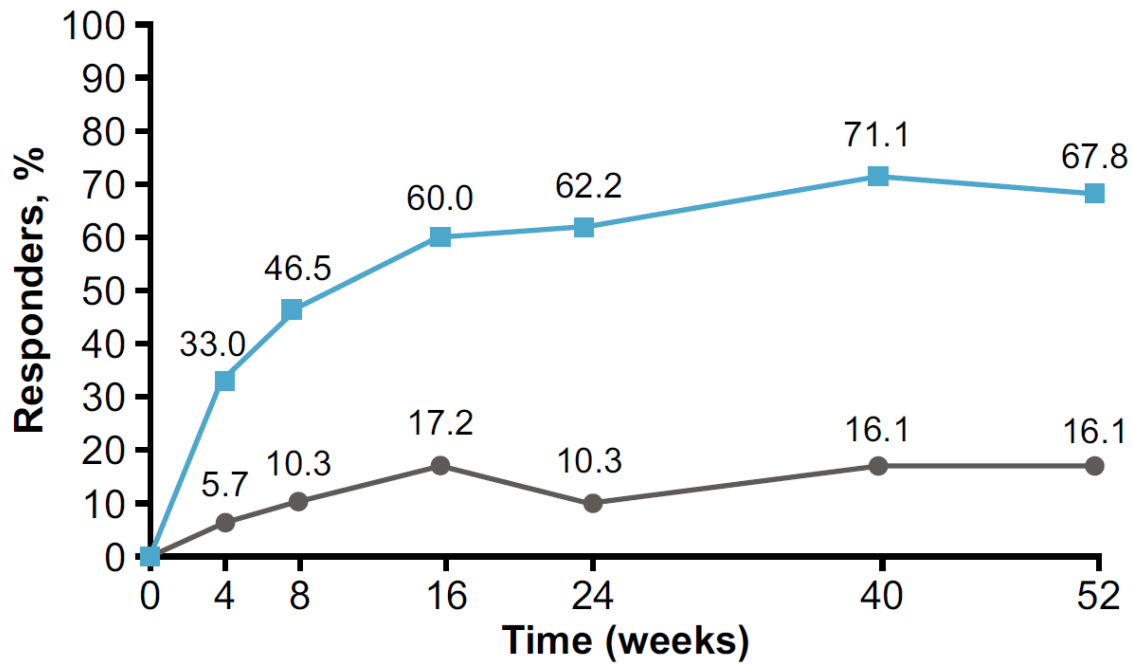
Źródło: *Bachert 2022b*

BSC (astma) – szara, ciągła linia; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia

Rysunek 44.

Częstość poprawy wyniku w ocenie polipowatości nosa LUB przekrwienia błony śluzowej nosa/utruty węchu/przedni i tylny wyciek z nosa (poprawa ≥ 2) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-52*

OR vs placebo	8.7	7.7	8.6	17.5	17.1	14.3
95% CI	3.2–23.8	3.5–16.8	4.2–17.4	7.5–40.9	7.0–41.6	6.0–33.8
	*	*	*	*	*	*



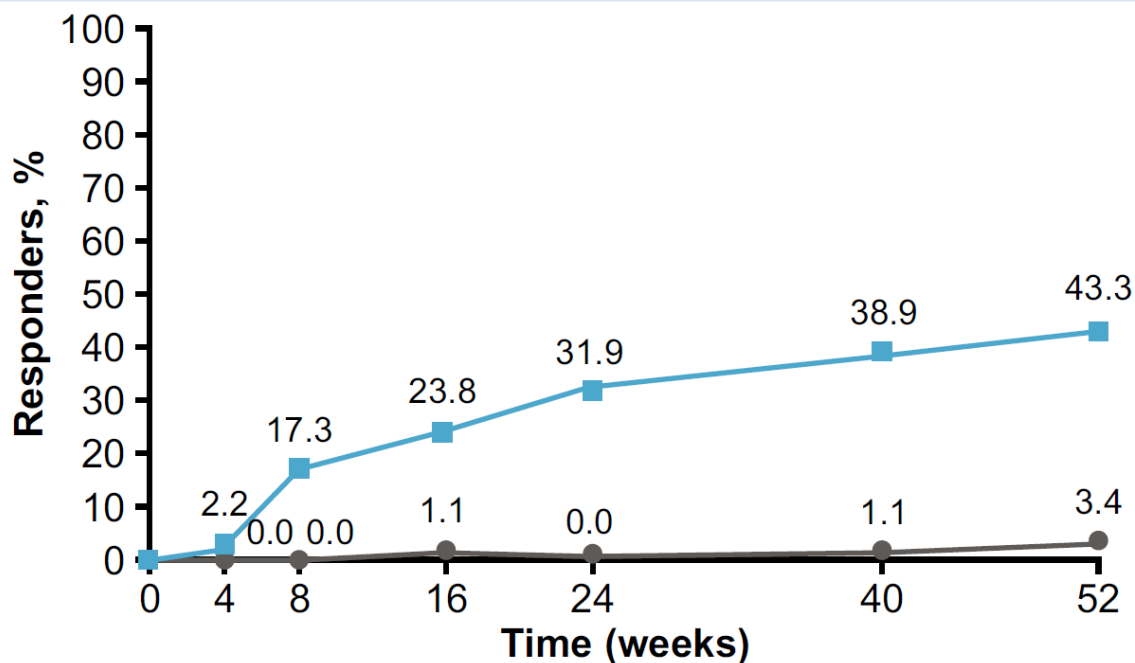
Źródło: *Bachert 2022b*

BSC (astma) – szara, ciągła linia; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia

Rysunek 45.

Częstość poprawy wyniku w ocenie polipowatości nosa ORAZ przekrwienia błony śluzowej nosa/utrąty węchu/przedni i tylny wyciek z nosa (poprawa ≥ 2) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-52*

OR vs placebo 95% CI	NE	NE	26.8 3.7–196.0	NE	53.1 6.6–426.9	23.6 6.4–87.0
		*	*	*	*	*



Źródło: *Bachert 2022b*

BSC (astma) – szara, ciągła linia; DUP+BSC (astma) – niebieska, ciągła linia

7.9. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dostarczone przez Wnioskodawcę

7.9.1. Dane demograficzne



Szczegółowe wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Dane demograficzne

<i>Materiały od Wnioskodawcy</i>	
Parametr	CRSwNP
Liczba chorych	
Mężczyźni (%)	
Wiek, średnia [lata]	
Użyteczność początkowa, średnia*	
Wynik NPS, średnia	
Wynik SNOT-22, średnia	
Chorzy niekwalifikujący się do operacji (%)	
Chorzy ze współistniejącą astmą (%)	

* użyteczność w skali EQ-5D-5L

7.9.2. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w 24. i 52. tygodniu dla wybranej podgrupy chorych



Szczegółowe wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Odpowiedź na leczenie

Źródło	OBS	Punkt końcowy	Grupa	
			DUP+BSC (%)	BSC (%)
Odpowiedź na leczenie				
<i>Materiały od Wnioskodawcy</i>				

7.9.3. Częstość przeprowadzania operacji

Szczegółowe wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 50.
Częstość przeprowadzania operacji

Źródło	OBS	Punkt końcowy	Grupa	
			DUP+BSC (%)	BSC (%)
Częstość przeprowadzania operacji				
<i>Materiały od Wnioskodawcy</i>				

7.9.4. Zdarzenia niepożądane

Szczegółowe wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Źródło	Punkt końcowy	Grupa	
		DUP+BSC	BSC
Zdarzenia niepożądane			
<i>Materiały od Wnioskodawcy</i>			

Źródło	Punkt końcowy	Grupa	
		DUP+BSC	BSC

7.9.5. Leczenie GSK i antybiotykami

Szczegółowe wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Leczenie BSC

Źródło	Populacja	Użycie leku (%)		Czas trwania (dni)	
		DUP+BSC	BSC	DUP+BSC	BSC
Ogólnoustrojowe GKS					
<i>Materiały od Wnioskodawcy</i>					
Antybiotyki					
<i>Materiały od Wnioskodawcy</i>					

7.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 53.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badanie wtórne			
<i>ab. Konf. Alhusayni 2021</i>	metodyka	przeгляд niesystematyczny	Alhusayni L., AL-Fadel N., AL-Harbi F.F., <i>Dupilumab use and potential risk of alopecia areata: A systematic review</i> , SFDA 2021, DOI: 10.1002/pds.5305

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. Konf. Iqbal 2019	metodyka	przegląd niesystematyczny	Iqbal I., Shih-Teng Kao S., Hooi Ooi E., <i>Role of immunotherapy in chronic rhinosinusitis: a systematic review</i> , International Forum of Allergy & Rhinology 2019, 9:S2
ab. Konf. Peters 2020	metodyka	przegląd niesystematyczny	Peters A., Han J., Hellings P. i in., <i>Indirect Treatment Comparison Of Biologics Used For The Treatment Of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps</i> , Ann Allergy Asthma Immunol 2020, 125: S17eS52
ab. Konf. Rizova 2019	metodyka	przegląd niesystematyczny	Rizova E., Ardeleanu M., Chen Z. i in., <i>Conjunctivitis adverse events in dupilumab clinical trials</i> , Australasian Journal of Dermatology 2019, 60(Suppl. 1): 14–106
ab. Konf. Peters 2020	metodyka	przegląd niesystematyczny	Peters A., Han J., Hellings P. i in., <i>Indirect Treatment Comparison Of Biologics used For The Treatment Of Chronic rhinosinusitis With Nasal Polyps</i> , Ann Allergy Asthma Immunol 2020, 125: S17eS52
Agache 2021	metodyka	przegląd niesystematyczny	Agache I., Song Y., Alonso-Coello P. i in., <i>Efficacy and safety of treatment with biologics for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines</i> , Allergy 2021, 76(8): 2337-2353
Bachert 2017	metodyka	przegląd niesystematyczny	Bachert C., Gevaert P., Hellings P., <i>Biotherapeutics in Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps</i> , J Allergy Clin Immunol Pract. 2017, 5(6): 1512-1516
Bachert 2019b	metodyka	przegląd niesystematyczny	Bachert C., Hellings P.W., Mullol J. i in., <i>Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma</i> , J Allergy Clin Immunol Pract. 2019, 7(7): 2447-2449
Bachert 2020	metodyka	przegląd niesystematyczny	Bachert C., Zhang N., Cavaliere C. i in., <i>Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> , J Allergy Clin Immunol. 2020, 145(3): 725-739
Borish 2022	metodyka	przegląd niesystematyczny	Borish L., Cohen N.A., Chupp G. i in., <i>Evaluating enrollment and outcome criteria in trials of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> , Ann Allergy Asthma Immunol. 2022, 129(2): 160-168
Boyle 2020	metodyka	przegląd niesystematyczny	Boyle J.V., Lam K., Han J.K., <i>Dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> , Immunotherapy 2020, 12(2): 111-121
Chiarella 2017	metodyka	przegląd niesystematyczny	Chiarella S.E., Sy H., Peters A.T., <i>Monoclonal antibody therapy in sinonasal disease</i> , Am J Rhinol Allergy 2017, 31(2): 93-95

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Chong 2020	metodyka	przegląd niesystematyczny	Chong L.Y., Piroomchai P., Sharp S. i in., <i>Biologics for chronic rhinosinusitis</i> , Cochrane Database Syst Rev. 2021, 2(2):CD013513
Geng 2021	metodyka	przegląd niesystematyczny	Geng B., Dilley M., Anterasian C., <i>Biologic Therapies for Allergic Rhinitis and Nasal Polyposis</i> , Curr Allergy Asthma Rep. 2021, 21(6): 36
Hellings 2021	metodyka	przegląd niesystematyczny	Hellings P.W., Verhoeven E., Fokkens W.J., <i>State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP</i> , Rhinology 2021, 59(2): 151-163
Hoy 2020	metodyka	przegląd niesystematyczny	Hoy S.M., <i>Dupilumab: A Review in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i> , Drugs 2020, 80(7): 711-717
Kariyawasam 2020	metodyka	przegląd niesystematyczny	Kariyawasam H.H., James L.K., Gane S.B., <i>Dupilumab: Clinical Efficacy of Blocking IL-4/IL-13 Signalling in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i> , Drug Des Devel Ther. 2020, 14: 1757-1769
Kartush 2019	metodyka	przegląd niesystematyczny	Kartush A.G., Schumacher J.K., Shah R., Patadia M.O., <i>Biologic Agents for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps</i> , Am J Rhinol Allergy 2019, 33(2): 203-211
Kim 2020	metodyka	przegląd niesystematyczny	Kim J., Naclerio R., <i>Therapeutic Potential of Dupilumab in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Evidence to Date</i> , Ther Clin Risk Manag. 2020, 16: 31-37
Klimek 2022	metodyka	przegląd niesystematyczny	Klimek L., Förster-Ruhrmann U., Beule A.G., <i>Indicating biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP)</i> , Allergo J. 2022, 31(6): 24-39
Koski 2022	metodyka	przegląd niesystematyczny	Koski R.R., Hill L., Taavola K., <i>Efficacy and Safety of Biologics for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps</i> , J Pharm Technol. 2022, 38(5): 289-296
Laidlaw 2020	metodyka	przegląd niesystematyczny	Laidlaw T.M., Buchheit K.M., <i>Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> , Ann Allergy Asthma Immunol. 2020, 124(4): 326-332
Lam 2016	metodyka	przegląd niesystematyczny	Lam K., Kern R.C., Luong A., <i>Is there a future for biologics in the management of chronic rhinosinusitis?</i> , Int Forum Allergy Rhinol. 2016, 6(9): 935-42
Lavigne 2018	metodyka	przegląd niesystematyczny	Lavigne P., Lee S.E., <i>Immunomodulators in chronic rhinosinusitis</i> , World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 4(3): 186-192
Lee 2020	metodyka	przegląd niesystematyczny	Lee T., Nair P., Corrigan C.J., <i>Review of monoclonal antibody therapies in asthma and allergic diseases - a new paradigm for</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>precision medicine</i> , Asian Pac J Allergy Immunol. 2020, 38(2): 78-90
<i>Matsunaga 2020</i>	metodyka	przegląd niesystematyczny	Matsunaga K., Katoh N., Fujieda S. i in., <i>Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases</i> , Allergol Int. 2020, 69(2): 187-196
<i>Morse 2021</i>	metodyka	przegląd niesystematyczny	Morse J.C., Miller C., Senior B., <i>Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis in the Era of Biologics</i> , J Asthma Allergy 2021,14: 873-882
<i>Naclerio 2020</i>	metodyka	przegląd niesystematyczny	Naclerio R., Baroody F., Bachert C. i in., <i>Clinical Research Needs for the Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the New Era of Biologics: A National Institute of Allergy and Infectious Diseases Workshop</i> , J Allergy Clin Immunol Pract. 2020, 8(5): 1532-1549
<i>Nasta 2020</i>	metodyka	przegląd niesystematyczny	Nasta M.S., Chatzinakis V.A., Georgalas C.C., <i>Updates on current evidence for biologics in chronic rhinosinusitis</i> , Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2020, 28(1): 18-24
<i>Patel 2020</i>	metodyka	przegląd niesystematyczny	Patel G.B., Kern R.C., Bernstein J.A. i in., <i>Current and Future Treatments of Rhinitis and Sinusitis</i> , J Allergy Clin Immunol Pract. 2020, 8(5): 1522-1531
<i>Patel 2021b</i>	metodyka	przegląd niesystematyczny	Patel G.B., Peters A.T., <i>The Role of Biologics in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps</i> , Ear Nose Throat J. 2021, 100(1): 44-47
<i>Sastre 2018</i>	metodyka	przegląd niesystematyczny	Sastre J., Dávila I., <i>Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases</i> , J Investig Allergol Clin Immunol. 2018, 28(3): 139-150
<i>Schneider 2016</i>	metodyka	przegląd niesystematyczny	Schneider J.S., <i>Subcutaneous Dupilumab and Mometasone Furoate Nasal Spray for Chronic Rhinosinusitis With Polyps</i> , JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016, 142(7): 698-9
<i>Vinciguerra 2022</i>	metodyka	przegląd niesystematyczny	Vinciguerra A., Rampi A., Yacoub M.R. i in., <i>Hypereosinophilia management in patients with type 2 chronic rhinosinusitis treated with dupilumab: preliminary results</i> , Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022, doi: 10.1007/s00405-022-07389-5
<i>Wu 2021</i>	metodyka	przegląd niesystematyczny	Wu Q., Zhang Y., Kong W. i in., <i>Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis</i> , Int Arch Allergy Immunol. 2022, 183(3): 279-288
Badania pierwotne			
<i>ab. Konf. Bachert 2018</i>	metodyka	Abstrakt konferencyjny, dostępne wyniki dla	Bachert C., Naclerio R., Hellings P. i in., <i>Dupilumab improves mental health</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		dłuższego okresu obserwacji.	<i>measures in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis (CRSwNP)</i> , European Respiratory Journal 2018, 52(suppl 62)
ab. Konf. Bachert 2019	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Bachert C., Desrosiers M., Mullol J. i in., <i>A Randomized Phase 3 Study, Sinus-52, Evaluating the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i> , J Allergy Clin Immunol 2019, 143(2)
ab. Konf. Bachert 2019a	metodyka	Abstrakt konferencyjny opisujący jedynie dane demograficzne publikacji głównej.	Bachert C., Desrosiers M., Mullol J. i in., <i>Baseline Characteristics of Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (With and Without Asthma) Enrolled in SINUS-52, a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Dupilumab</i> , Laryngo-rhino- otologie 2019, 98: S176
ab. Konf. Böske 2022	metodyka	Abstrakt konferencyjny nie będący uzupełnieniem publikacji głównej.	Böscke R., Heidemann M., Bruchhage K.L., <i>Effectiveness of Dupilumab-treatment for patients with uncontrolled CRSwNP and aeroallergen sensitization</i> , Laryngorhinootologie 2022, 101(S 02): S243-S244
ab. Konf. Brüsseler 2018	metodyka	Publikacja w języku niemieckim	Brüsseler M., Stenin I., Scheckenbach K. i in., <i>Retrospektive Analyse von OmalizumabTherapie bei schweren, rezidivierenden CRSwNP</i> , Laryngo- rhino- otologie 2018, 97
ab. Konf. de Prado Gomez 2022	metodyka	Abstrakt konferencyjny nie będący uzupełnieniem publikacji głównej.	Gomez L.D.P., Khan A., Peters A. i in., <i>Evaluating treatment Responses of dupilumab versus omalizumab in Type 2 patients: the EVEREST Trial</i> , J Allergy Clin Immunol 2022, 149(2)
ab. Konf. Sakmen 2022	metodyka	Abstrakt konferencyjny nie będący uzupełnieniem publikacji głównej.	Sakmen K.D., Leinung M., Diensthuber M. i in., <i>CRSwNP and Dupilumab-Experiences after one year of clinical use at a university ENT clinic</i> , Laryngorhinootologie 2022, 101(S 02): S243-S244
ab. Konf. Förster-Ruhrmann 2021	metodyka	Abstrakt konferencyjny nie będący uzupełnieniem publikacji głównej.	Förster-Ruhrmann U., Pierchalla G., Fluhr J.W., Olze H., <i>Clinical effects of dupilumab therapy on eosinophilic otitis media in patients with severe nasal polyposis and aspirin hypersensitivity</i> , Laryngorhinootologie 2021, 100(S 02): S16
ab. Konf. Han 2019	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Han J.K., Bachert C., Desrosiers M. i in., <i>Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Results from the Randomized Phase 3 Sinus-24 Study</i> , J Allergy Clin Immunol 2019, 143(2)
ab. Konf. Han 2020	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Han J., Gross G., Mannent L. i in., <i>Dupilumab Improves Sinus Opacification in All Sinuses in Patients With Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			(CRSwNP): Results From the SINUS-24 Phase 3 Study, J Allergy Clin Immunol 2020,145(2)
ab. Konf. Heidemann 2022	metodyka	Abstrakt konferencyjny nie będący uzupełnieniem publikacji głównej.	Heidemann M., Bösccke R., Thalau M. i in., Dupilumab-treatment for uncontrolled CRSwNP: real-life 15-months follow-up data, Laryngorhinootologie 2022, 101(S 02): S243-S244
ab. Konf. Hellings 2017	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Hellings P., Bachert C., Mullol J. i in., Dupilumab improves all ACQ-5 individual items inpatients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP) and asthma: results from a phase 2a trial, European Respiratory Journal 2017, 50(61)
ab. Konf. Hellings 2018	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Hellings P., Bachert C., Mullol J. i in., Dupilumab Improves Acq-5 Items in CRSwNP Patients With Comorbid Asthma, Respirology 2018, 23(suppl. 1): 104–215
ab. Konf. Hoffmann 2022	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Hoffmann A.S., Jansen F., Becker B. i in., Real world data on the effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), Laryngorhinootologie 2022, 101(S 02): S243-S244
ab. Konf. Katelaris 2017	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Katelaris C.H., Maspero J.F., Jayawardena S., Dupilumab Efficacy and Effect on Asthma Control in Patients with Uncontrolled Persistent Asthma and Comorbid Chronic Rhinosinusitis with or without Nasal Polyps, Internal Medicine Journal 2017, 47 (Suppl. 5): 5–33
ab. Konf. Maspero 2021	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Maspero J.F., Bachert C., Canonica G.W. i in., Efficacy of dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma by baseline biomarkers of type 2 inflammation: SINUS-24 and SINUS-52 phase 3 trials, Clin Exp Allergy 2021, 51:159–194
ab. Konf. Nahrath 2022	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Nahrath P., Cuevas M., Hummel T., Zahnert T., Benefit of biologics in the treatment of severe chronic rhinosinusitis with polyps (CRSwNP) – results after one year, Laryngorhinootologie 2022, 101(S 02): S243-S244
ab. Konf. Nsouli 2019	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Nsouli S., Dupilumab A Human Anti-Interleukin-4 Receptor Alpha Monoclonal Antibody For Uncontrolled Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Ann Allergy Asthma Immunol 2019, 123: S19eS62
ab. Konf. Nsouli 2020	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji	Nsouli S., Reslizumab an Interleukin-5 Antagonist Monoclonal Antibody For Uncontrolled Chronic Rhinosinusitis With

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		względem publikacji pełnotekstowej.	<i>Nasal Polyps</i> , Ann Allergy Asthma Immunol 2020, 125: S17eS52
<i>ab. Konf. Parikh 2018</i>	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Parikh N., Chipps B., Messina J. i in., <i>Eds-Flu (Exhalation Deliverysystem With Fluticasone) Benefitson Nasal Polyp Disease Relative Tomonoclonal Antibodies</i> , Ann Allergy Asthma Immunol 2018, 121: S1–S17
<i>ab. Konf. Pierchalla 2020</i>	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Pierchalla G., Fluhr J.W., Förster-Ruhrmann U., Olze H., <i>Pilot study: Clinical effects of dupilumab therapy on eosinophilic otitis media in patientswith severe nasal polyposis</i> , Laryngorhinootologie 2020, 99(S 02): S39
<i>ab. Konf. Wechsler 2021</i>	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Wechsler M., Klion A., Paggiaro P. i in., <i>Effect of Dupilumab Treatment on Blood Eosinophil Levels in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP), Eosinophilic Esophagitis (EoE), or Atopic Dermatitis (AD)</i> , J Allergy Clin Immunol 2021
<i>ab. Konf. White 2020</i>	metodyka	Abstrakt konferencyjny, brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	White A., Fujieda S., Takabayashi T. i in., <i>Dupilumab effect on type 2 inflammation biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and NSAID-ERD</i> , Ann Allergy Asthma Immunol 2020, 125: S17 – S52
<i>Bachert 2020b</i>	interwencja	Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Bachert C., Zinreich S.J., Hellings P.W. i in., <i>Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP</i> , Rhinology 2020, 58(1): 10-17
<i>Bachert 2020c</i>	interwencja	Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Bachert C., Hellings P.W., Mullol J. i in., <i>Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> , Allergy 2020, 75(1): 148-157
<i>Bachert 2021</i>	metodyka	Analiza post hoc dotycząca analizy biomarkerów stanu zapalnego.	Bachert C., Corren J., Lee S.E. i in., <i>Dupilumab efficacy and biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Association between dupilumab treatment effect on nasal polyp score and biomarkers of type 2 inflammation in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the phase 3 SINUS-24 and SINUS-52 trials</i> , Int Forum Allergy Rhinol. 2022, 12(9): 1191-1195
<i>Bachert 2022a</i>	metodyka	Analiza post hoc badań SINUS dla krótkich okresów obserwacji.	Bachert C., Khan A.H., Hopkins C. i in., <i>Rapid and Continuing Improvements in Nasal Symptoms with Dupilumab in Patients with Severe CRSwNP</i> , J Asthma Allergy 2022, 15: 557-563
<i>Bajpai 2021</i>	metodyka	W badaniu analizowano wyniki dla DUP+BSC 6 chorych.	Bajpai S., Marino M.J., Rank M.A. i in., <i>Benefits of biologic therapy administered for asthma on co-existent chronic rhinosinusitis:</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>A real-world study</i> , Int Forum Allergy Rhinol. 2021, 11(8): 1152-1161
<i>Bartier 2022</i>	populacja	Zapalenie ucha środkowego w ciężkiej astmie związanej z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa.	Bartier S., Béquignon E., Thibaut de Ménonville C. i in., <i>Otitis media in severe asthma associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a new therapeutic target for biologics</i> , J Asthma 2022, 3: 1-6
<i>Bertlich 2021</i>	metodyka	Retrospektywna analiza kart chorych	Bertlich M., Ihler F., Bertlich I. i in., <i>Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Samter triad by low-dose ASA desensitization or dupilumab</i> , Medicine (Baltimore) 2021, 100(40): e27471
<i>Cantone 2022</i>	metodyka	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej.	Cantone E., De Corso E., Ricciardiello F. i in., <i>Dupilumab Is Independent of Nasal Polyp Reduction in CRSwNP</i> , J Pers Med. 2022, 12(8): 1215
<i>Chuang 2022</i>	metodyka	Analiza post hoc badań SINUS-24 i SINUS-52.	Chuang C.C., Guillemin I., Bachert C. i in., <i>Dupilumab in CRSwNP: Responder Analysis Using Clinically Meaningful Efficacy Outcome Thresholds</i> , Laryngoscope 2022, 132(2): 259-264
<i>De Corso 2022</i>	metodyka	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej.	De Corso E., Settini S., Montuori C. i in., <i>Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Patients with Severe Uncontrolled CRSwNP: A "Real-Life" Observational Study in the First Year of Treatment</i> , J Clin Med. 2022, 11(10): 2684
<i>De Corso 2022b</i>	populacja	Skuteczność leków biologicznych w leczeniu opornego eozynofilowego zapalenia ucha środkowego związanego z astmą oskrzelową lub ciężkim niekontrolowanym CRSwNP.	De Corso E., Montuori C., Settini S. i in., <i>Efficacy of Biologics on Refractory Eosinophilic Otitis Media Associated with Bronchial Asthma or Severe Uncontrolled CRSwNP</i> , J Clin Med. 2022, 11(4): 926
<i>De Prado Gomez 2022</i>	komparator	Badanie w którym komparatorem DUP+BSC jest omalizumab.	De Prado Gomez L., Khan A.H., Peters A.T. i in., <i>Efficacy and Safety of Dupilumab Versus Omalizumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps and Asthma: EVEREST Trial Design</i> , Am J Rhinol Allergy 2022, 15:19458924221112211
<i>Desrosiers 2021</i>	metodyka	Analiza post hoc badań SINUS-24 i SINUS-52.	Desrosiers M., Mannent L.P., Amin N. i in., <i>Dupilumab reduces systemic corticosteroid use and sinonasal surgery rate in CRSwNP</i> , Rhinology 2021, 59(3): 301-311
<i>Dharmarajan 2022</i>	komparator	Badanie, w którym komparatorem dla DUP+BSC był zabieg chirurgiczny	Dharmarajan H., Falade O., Lee S.E., Wang E.W., <i>Outcomes of dupilumab treatment versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> , Int Forum Allergy Rhinol. 2022, 12(8): 986-995

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Fujieda 2021</i>	populacja	W badanie, w którym analizowano wyniki populacji japońskiej.	Fujieda S., Matsune S., Takeno S. i in., <i>The Effect of Dupilumab on Intractable Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Japan</i> , Laryngoscope 2021, 131(6): E1770-E1777
<i>Fujieda 2022</i>	populacja	W badanie, w którym analizowano wyniki populacji japońskiej.	Fujieda S., Matsune S., Takeno S. i in., <i>Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status</i> , Allergy 2022, 77(1): 186-196
<i>Geng 2022</i>	metodyka	Analiza post hoc badania QUEST (chorzy na astmę) i SINUS-52.	Geng B., Bachert C., Busse W.W. i in., <i>Respiratory Infections and Anti-Infective Medication Use From Phase 3 Dupilumab Respiratory Studies</i> , J Allergy Clin Immunol Pract. 2022, 10(3): 732-741
<i>Hamilton 2021</i>	metodyka	Ocena wpływu dupilumabu na biomarkery zapalne typu 2 w: atopowe zapalenie skóry (AZS), astma, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP) i eozynofilowe zapalenie przetyku (EoE)	Hamilton J.D., Harel S., Swanson B.N. i in., <i>Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases</i> , Clin Exp Allergy 2021, 51(7): 915-931
<i>Han 2021</i>	metodyka	Prace mające na celu oszacowanie progów punktowych dla poszczególnych punktów końcowych u chorych z CRSwNP	Han J.K., Bachert C., Lee S.E. i in., <i>Estimating Clinically Meaningful Change of Efficacy Outcomes in Inadequately Controlled Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis</i> , Laryngoscope 2022, 132(2): 265-271
<i>Hellings 2022</i>	metodyka	Analiza post hoc badań SINUS-24 i SINUS-52.	Hellings P.W., Peters A.T., Chaker A.M. i in., <i>Rapid and sustained effects of dupilumab in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> , Int Forum Allergy Rhinol. 2022, 12(7): 958-962
<i>Hopkins 2022</i>	metodyka	Badanie QUEST (chorzy na astmę).	Hopkins C., Buchheit K.M., Heffler E. i in., <i>Improvement in Health-Related Quality of Life with Dupilumab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma with Comorbid Chronic Rhinosinusitis with/without Nasal Polyps: An Analysis of the QUEST Study</i> , J Asthma Allergy 2022, 15: 767-773
<i>Khan 2021</i>	metodyka	Badanie kwestionariuszowe do oceny jakości leczenia.	Khan A.H., Abbe A., Falissard B. i in., <i>Data Mining of Free-Text Responses: An Innovative Approach to Analyzing Patient Perspectives on Treatment for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in a Phase IIa Proof-of-Concept Study for Dupilumab</i> , Patient Prefer Adherence 2021, 15: 2577-2586
<i>Kilty 2022</i>	metodyka	Kanadyjskie badanie typu RWS, w którym analizowano retrospektywnie wyniki SNOT-22 dla 85 chorych	Kilty S.J., Lasso A., <i>Canadian real-world study of access and clinical results using dupilumab for chronic rhinosinusitis with polyps</i> . J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022, 51(1): 17

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		dla okresu obserwacji wynoszącego 28 dni.	
Lans 2022	metodyka	List do edytora.	van der Lans R.J.L., Fokkens W.J., Adriaensen G.F.J.P.M. i in., <i>Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> , Allergy 2022, 77(2): 670-674
Lee 2022	metodyka	Analiza post hoc badań SINUS-24 i SINUS-52	Lee S.E., Hopkins C., Mullol J. i in., <i>Dupilumab improves health related quality of life: Results from the phase 3 SINUS studies</i> , Allergy 2022, 77(7): 2211-2221
Lipworth 2021	metodyka	Publikacja typu Rostrum.	Lipworth B.J., Chan R., <i>The Choice of Biologics in Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i> , J Allergy Clin Immunol Pract. 2021, 9(12): 4235-4238
Mullol 2022a	metodyka	Analiza post hoc badań SINUS-24 i SINUS-52	Mullol J., Bachert C., Amin N. i in., <i>Olfactory Outcomes With Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps</i> , J Allergy Clin Immunol Pract. 2022, 10(4): 1086-1095
Mullol 2022b	metodyka	Analiza post hoc badań SINUS-24 i SINUS-52	Mullol J., Laidlaw T.M., Bachert C. i in., <i>Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and a clinical diagnosis of NSAID-ERD: Results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials</i> , Allergy 2022, 77(4): 1231-1244
Mustafa 2021	metodyka	Badanie jednoramienne z 10 chorymi na CRSwNP.	Mustafa S.S., Vadamalai K., Scott B., Ramsey A., <i>Dupilumab as Add-on Therapy for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis in Aspirin Exacerbated Respiratory Disease</i> , Am J Rhinol Allergy 2021, 35(3): 399-407
Napolitano 2021	metodyka	Badanie typu SHORT REPORT	Napolitano M., Maffei M., Patruno C. i in., <i>Dupilumab effectiveness for the treatment of patients with concomitant atopic dermatitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> , Dermatol Ther. 2021, 34(6): e15120
Nettis 2022	metodyka	Wyniki do 16 tyg. leczenia, podejście niezgodne z ChPL	Nettis E., Brussino L., Patella V. i in., <i>Effectiveness and safety of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and associated comorbidities: a multicentric prospective study in real life</i> , Clin Mol Allergy 2022, 20(1): 6
Patel 2021	populacja	Populacja chorych z zaostrzeniem przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.	Patel G.B., Kudlaty E.A., Guo A. i in., <i>Impact of type 2 targeting biologics on acute exacerbations of chronic rhinosinusitis</i> , Allergy Asthma Proc. 2021, 42(5): 417-424
Peters 2022	metodyka	List do edytora.	Peters A.T., Han J.K., Hellings P. i in., <i>Indirect Treatment Comparison of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i> , J Allergy Clin Immunol Pract. 2021, 9(6): 2461-2471

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Swisher 2021</i>	metodyka	Analiza zgłoszonych zdarzeń niepożądanych.	Swisher A.R., Kshirsagar R.S., Adappa N.D., Liang J., <i>Dupilumab Adverse Events in Nasal Polyp Treatment: Analysis of FDA Adverse Event Reporting System</i> , Laryngoscope 2021, Dec
<i>Trimarchi 2021</i>	metodyka	Opis przypadku.	Trimarchi M., Indelicato P., Vinciguerra A., Bussi M., <i>Clinical efficacy of dupilumab in the treatment of severe chronic rhinosinusitis: The first case outside of a clinical trial</i> , Clin Case Rep. 2021, 9(3): 1428-1432
<i>van der Lans 2022</i>	metodyka	List do edytora.	van der Lans R.J.L., Fokkens W.J., Adriaansen G.F.J.P.M. i in., <i>Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> , Allergy 2022, 77(2): 670-674

7.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 54.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 55.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 56.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 57.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 58.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	 (max. ****)

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
2) Reprezentatywność populacji badanej	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	* (max. ***)
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	* (max. ***)
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 59.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
2) Dobór kohorty bez narażenia	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	* (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 60.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 61.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

7.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 64.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	3.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	3.10
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	7.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	1.1
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	7.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	7.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	7.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	7.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	3.10; 3.11; 3.12
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	3.15

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	24
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	33
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	37
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>SINUS-24</i> oraz <i>SINUS-52</i> (<i>Bachert 2019a</i>) wg zaleceń Cochrane	50
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	53
Tabela 6. Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych	57
Tabela 7. Częstość występowania poprawy w ocenie polipowatości nosa	59
Tabela 8. Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa względem wartości początkowych	60
Tabela 9. Średnia zmiana wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych	62
Tabela 10. Średnia zmiana wyniku w całkowitej ocenie objawów względem wartości początkowych	64
Tabela 11. Średnia zmiana wyniku w teście identyfikacji zapachu University of Pennsylvania względem wartości początkowych	67
Tabela 12. Średnia zmiana wyniku w utracie węchu względem wartości początkowych	69
Tabela 13. Średnia zmiana wyniku w SNOT-22 względem wartości początkowych	71
Tabela 14. Średnia zmiana wyników skuteczności względem wartości początkowych u chorych ze współistniejącą astmą	73

Tabela 15. Liczba chorych wymagających terapii ratunkowej za pomocą ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub operacji polipów nosa	74
Tabela 16. Prawdopodobieństwo stosowania terapii ratunkowej za pomocą ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub operacji polipów nosa w zależności od liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych zatok.....	84
Tabela 17. Prawdopodobieństwo stosowania terapii ratunkowej za pomocą ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub operacji polipów nosa w zależności od liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych zatok.....	85
Tabela 18. Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych.....	86
Tabela 19. Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa względem wartości początkowych.....	87
Tabela 20. Średnia zmiana wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych.....	89
Tabela 21. Średnia zmiana w szczytowym przepływie wdechowym przez nos względem wartości początkowych.....	90
Tabela 22. Średnia zmiana w natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej względem wartości początkowych.....	92
Tabela 23. Średnia zmiana w kwestionariuszu do oceny kontroli objawów astmy względem wartości początkowych.....	93
Tabela 24. Średnia zmiana w wyniku SNOT-22 względem wartości początkowych.....	94
Tabela 25. Średnia zmiana w wyniku VAS względem wartości początkowych	95
Tabela 26. Częstość występowania TEAE prowadzących do zgonów.....	98
Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zaprzestania leczenia.....	100

Tabela 28. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.....	102
Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych*	104
Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI)	112
Tabela 31. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych dupilumabem.....	120
Tabela 32. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dupilumabem.....	124
Tabela 33. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dupilumabem.....	125
Tabela 34 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla dupilumabu w populacji docelowej.....	136
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	140
Tabela 36. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	141
Tabela 37. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	142
Tabela 38. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	147
Tabela 39. Charakterystyka demograficzna chorych z CRSwNP w zależności od historii operacji zatok (<i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>).....	157
Tabela 40. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych według liczby wcześniejszych operacji zatok.....	159
Tabela 41. Charakterystyka demograficzna chorych z CRSwNP w zależności od współwystępowania astmy.....	161

Tabela 42. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych według współistniejącej astmy.....	162
Tabela 43. Średnia zmiana wyników skuteczności dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych względem wartości początkowych.....	169
Tabela 44. Średnia zmiana wyników skuteczności względem wartości początkowych	170
Tabela 45. Średnia zmiana wyników skuteczności względem wartości początkowych u chorych ze współistniejącą astmą.....	172
Tabela 46. Średnia zmiana wyników skuteczności względem wartości początkowych u chorych z chorobą układu oddechowego zaostrzoną przez NLPZ	172
Tabela 47. Średnia zmiana wyników skuteczności względem wartości początkowych u chorych z wcześniejszymi zabiegami chirurgicznymi	173
Tabela 48. Dane demograficzne.....	180
Tabela 49. Odpowiedź na leczenie.....	181
Tabela 50. Częstość przeprowadzania operacji.....	181
Tabela 51. Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych	181
Tabela 52. Leczenie BSC.....	182
Tabela 53. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	182
Tabela 54. Kryteria Cook.....	193
Tabela 55. Skala AMSTAR 2.....	193
Tabela 56. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	195
Tabela 57. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	195
Tabela 58. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	195

Tabela 59. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	196
Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	198
Tabela 61. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	199
Tabela 62. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	200
Tabela 63. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	200
Tabela 64. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	201

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	27
Rysunek 2. Schemat badań <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	31
Rysunek 3. Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i>	58
Rysunek 4. Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-52</i>	58
Rysunek 5. Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i>	61
Rysunek 6. Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-52</i>	61
Rysunek 7. Średnia zmiana wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i>	63
Rysunek 8. Średnia zmiana wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-52</i>	63
Rysunek 9. Średnia zmiana wyniku w całkowitej ocenie objawów względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i>	65
Rysunek 10. Średnia zmiana wyniku w całkowitej ocenie objawów względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-52</i>	66
Rysunek 11. Średnia zmiana wyniku w teście UPSIT względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i>	67
Rysunek 12. Średnia zmiana wyniku w teście UPSIT względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-52</i>	68
Rysunek 13. Średnia zmiana wyniku w utracie węchu względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i>	69

Rysunek 14. Średnia zmiana wyniku w utracie węchu względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-52</i>	70
Rysunek 15. Średnia zmiana wyniku w SNOT-22 względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i>	72
Rysunek 16. Średnia zmiana wyniku w SNOT-22 względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-52</i>	72
Rysunek 17. Czas do pierwszego ogólnoustrojowego zastosowania kortykosteroidów lub operacji polipów nosa w okresie leczenia w analizie zbiorczej badań <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i> – publikacja <i>Bachert 2019a</i>	74
Rysunek 18. Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	76
Rysunek 19. Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa (poprawa ≥ 1) względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	77
Rysunek 20. Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa (poprawa ≥ 2) względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	77
Rysunek 21. Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa względem wartości początkowych – <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	78
Rysunek 22. Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa (poprawa ≥ 1) względem wartości początkowych – <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	79
Rysunek 23. Średnia zmiana wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych – <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	80
Rysunek 24. Średnia zmiana wyniku w teście identyfikacji zapachu University of Pennsylvania względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	81
Rysunek 25. Średnia zmiana wyniku w utracie węchu względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	82

Rysunek 26. Średnia zmiana wyniku w SNOT-22 względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	83
Rysunek 27. Średnia zmiana wyniku w SNOT-22 (poprawa $\geq 8,9$) względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	84
Rysunek 28. Średnia zmiana wyniku w ocenie polipowatości nosa względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	87
Rysunek 29. Średnia zmiana wyniku w ocenie przekrwienia błony śluzowej nosa względem wartości początkowych – <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	88
Rysunek 30. Średnia zmiana wyniku w tomografii komputerowej zatok LMK względem wartości początkowych – <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	89
Rysunek 31. Średnia zmiana wyniku w PNIF względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	91
Rysunek 32. Średnia zmiana wyniku FEV względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	92
Rysunek 33. Średnia zmiana wyniku w ACQ-6 względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	93
Rysunek 34. Średnia zmiana wyniku w SNOT-22 względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	94
Rysunek 35. Średnia zmiana wyniku w VAS względem wartości początkowych – badanie <i>SINUS-24</i> i <i>SINUS-52</i>	96
Rysunek 36. Wyniki oceny polipowatości nosa w podgrupach badania <i>SINUS-24</i> – publikacja <i>Bachert 2019a</i>	165
Rysunek 37. Wyniki oceny polipowatości nosa w podgrupach badania <i>SINUS-52</i> – publikacja <i>Bachert 2019a</i>	166
Rysunek 38. Wyniki przekrwienia błony śluzowej nosa w podgrupach badania <i>SINUS-24</i> – publikacja <i>Bachert 2019a</i>	167

-
- Rysunek 39. Wyniki przekrwienia błony śluzowej nosa w podgrupach badania *SINUS-52* – publikacja *Bachert 2019a*.....168
- Rysunek 40. Częstość poprawy wyniku w ocenie polipowatości nosa LUB przekrwienia błony śluzowej nosa/utrąty węchu/przedni i tylny wyciek z nosa (poprawa ≥ 1) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-24*.....174
- Rysunek 41. Częstość poprawy wyniku w ocenie polipowatości nosa ORAZ przekrwienia błony śluzowej nosa/utrąty węchu/przedni i tylny wyciek z nosa (poprawa ≥ 1) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-24*.....175
- Rysunek 42. Częstość poprawy wyniku w ocenie polipowatości nosa LUB przekrwienia błony śluzowej nosa/utrąty węchu/przedni i tylny wyciek z nosa (poprawa ≥ 1) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-52*.....176
- Rysunek 43. Częstość poprawy wyniku w ocenie polipowatości nosa ORAZ przekrwienia błony śluzowej nosa/utrąty węchu/przedni i tylny wyciek z nosa (poprawa ≥ 1) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-52*.....177
- Rysunek 44. Częstość poprawy wyniku w ocenie polipowatości nosa LUB przekrwienia błony śluzowej nosa/utrąty węchu/przedni i tylny wyciek z nosa (poprawa ≥ 2) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-52*.....178
- Rysunek 45. Częstość poprawy wyniku w ocenie polipowatości nosa ORAZ przekrwienia błony śluzowej nosa/utrąty węchu/przedni i tylny wyciek z nosa (poprawa ≥ 2) względem wartości początkowych – badanie *SINUS-52*.....179
-

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
APD Dupixent®	Analiza problemu decyzyjnego, Dupixent® (dupilumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2022
Bachert 2021	Bachert C., Corren J., Lee S.E., i in., Dupilumab efficacy and biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Association between dupilumab treatment effect on nasal polyp score and biomarkers of type 2 inflammation in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the phase 3 SINUS-24 and SINUS-52 trials, <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2022;1–5
ChPL Dupixent®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 29.07.2022 r.)
Chuang 2022	Chuang C.-C., Guillemin I., Bachert C., i in., Dupilumab in CRSwNP: Responder Analysis Using Clinically Meaningful Efficacy Outcome Thresholds, <i>Laryngoscope</i> , 132:259–264, 2022
Claeys 2021	Claeys N., Teeling M.T., Legrand P., i in., Patients Unmet Needs in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Care: A Patient Advisory Board Statement of EUFOREA, <i>A. Front. Allergy</i> 2:761388, 2021
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
EMA 2019	European Medicines Agency, Extension of indication variation assessment report Invented name: Dupixent®, 2019
FDA 2021	Food and Drug Administration, Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry, 2021
Gelardi 2022	Gelardi M., Bocciolini C., Notargiacomo M., i in., Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: how to identify eligible patients for biologics in clinical practice, <i>ACTA OTORHINOLARYNGOLOGICA ITALICA</i> 2022;42:75-81
Higgins 2022	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.3. Cochrane, 2022. https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 16.08.2022 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis. <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> , 2005,61(3): 687-694
Jani 2004	Jani A.B., Myriantopoulos L. Vijayakumar S. The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy. <i>Cancer investigation</i> , 2004, 22 (2): 262-270.
Kim 2022	Kim D.W., Yang S.K., Application of Biologics in Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps in Asian Populations, <i>Clinical and Experimental Otorhinolaryngology</i> Vol. 15, No. 2: 125-126, 2022
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 01.08.2022 r.)
Mullol 2022	Mullol J., Azar A., Buchheit K.M., i in., Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Quality of Life in the Biologics Era, <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> ;10:1434-53, 2022
Naclerio 2020	Naclerio R., Baroody F., Bachert C., i in., Clinical Research Needs for the Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the New Era of Biologics: A National Institute of Allergy and Infectious Diseases Workshop, <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2020 May ; 8(5): 1532–1549
Raciborski 2021	Raciborski F., Arcimowicz M., Samoliński B., I in., Recorded prevalence of nasal polyps increases with age, <i>Adv Dermatol Allergol</i> ; XXXVIII (4): 682–688, 2021
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 01.08.2022 r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
SINUS-24 i SINUS-52 (Chuang 2021)	Chuang C.C., Guillemin I., Bachert C., i in., Dupilumab in CRSwNP: Responder Analysis Using Clinically Meaningful Efficacy Outcome Thresholds, <i>Laryngoscope</i> , 132:259–264, 2021
SINUS-24 i SINUS-52 (Han 2021)	Han J.K., Bachert C., Lee S.E., i in., Estimating Clinically Meaningful Change of Efficacy Outcomes in Inadequately Controlled Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis, <i>Laryngoscope</i> , 132:265–271, 2021
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Suwalska 2015	Suwalska J., Łojko D., Wieczorowska-Tobis K., Suwalska A., Identyfikacja zapachów a łagodne zaburzenia poznawcze., <i>Neuropsychiatria i Neuropsychologia</i> ; 10, 2: 69–77, 2015
Ting 2018	Ting F., Hopkins C., Outcome Measures in Chronic Rhinosinusitis, <i>Current Otorhinolaryngology Reports</i> , 6:271–275, 2018
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med</i> . 2009;; 151: 264–269
Badania włączone do analizy – badania pierwotne	
SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a)	Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. i in., <i>Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials</i> , <i>Lancet</i> 2019, 394(10209):1638-1650
SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2022b)	Bachert C., Peters A.T., Heffler E. i in., <i>Responder analysis to demonstrate the effect of targeting type 2 inflammatory mechanisms with dupilumab across objective and patient-reported endpoints for patients with severe chronic</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>rhinosinusitis with nasal polyps in the SINUS-24 and SINUS-52 studies</i> , Clin Exp Allergy 2022, 52(2): 244-249
SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021)	Hopkins C., Wagenmann M., Bachert C. i in., <i>Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> , Int Forum Allergy Rhinol. 2021, 11(7): 1087-1101
SINUS-24 i SINUS-52 (Laidlaw 2021)	Laidlaw T.M., Bachert C., Amin N. i in., <i>Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma</i> , Ann Allergy Asthma Immunol 2021, 126(5): 584-592
Badania włączone do analizy – badania wtórne	
Cai 2022	Cai S., Xu S., Lou H., Zhang L., <i>Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis</i> , The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2022, 10(7): 1876-1886
Chen 2020	Chen S., Zhou A., Emmanuel B. i in., <i>Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> , Curr Med Res Opin. 2020, 36(11): 1897-1911
Chong 2021	Chong L.Y., Piroomchai P., Sharp S. i in., <i>Biologics for chronic rhinosinusitis</i> , Cochrane Database Syst Rev. 2021, 3(3):CD013513
Iqbal 2020	Iqbal I.Z., Kao S.S., Ooi E.H., <i>The role of biologics in chronic rhinosinusitis: a systematic review</i> , Int Forum Allergy Rhinol. 2020, 10(2): 165-174
Oykhman 2021	Oykhman P., Paramo F.A., Bousquet J. i in., <i>Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis</i> , J Allergy Clin Immunol 2022, 149(4): 1286-1295
Peters 2021	Peters A.T., Han J.K., Hellings P. i in., <i>Indirect Treatment Comparison of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i> , J Allergy Clin Immunol Pract. 2021, 9(6): 2461-2471
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADR 2022	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 22.08.2022 r.)
ChPL Dupixent®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.09.2022 r.)
FDA 2022	Food and Drug Administration, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION Dupixent®, 2022
WHO UMC 2022	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 22.08.2022 r.)