

Mepolizumab (Nucala[®]) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

GSK Services Sp. z o.o.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel pracy	10
2 Metodyka	11
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	11
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	12
2.3 Strategia ekstrakcji danych	14
2.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań	15
2.5 Metody syntezy danych	16
3 Wyniki przeglądu systematycznego	18
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych ..	18
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	21
3.3 Badania rzeczywistej praktyki klinicznej zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	24
3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	26
3.5 Ocena jakości informacji	28
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	30
4 Analiza wyników badań pierwotnych	32
4.1 Okres obserwacji 52 tygodnie	32
4.1.1 Skuteczność mepolizumabu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)	32
4.1.2 Jakość życia	42
4.1.3 Bezpieczeństwo mepolizumabu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)	43
4.2 Okres obserwacji 76 tygodni	47
4.2.1 Utrzymanie skuteczności leczenia	47
4.2.2 Utrzymanie jakości życia	55
4.2.3 Utrzymanie bezpieczeństwa leczenia	57
5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa	58
5.1 <i>European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports</i>	58
5.2 <i>VigiAccess</i>	59
5.3 Inne	60
6 Dyskusja i ograniczenia	61
6.1 Dostępne dane i zastosowane metody	61
6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	62
6.3 Wyniki innych analiz	64
6.3.1 Opracowania wtórne zaklasyfikowane do przeglądu	64
6.3.2 Inne	65
6.4 Zidentyfikowane ograniczenia	67

7 Wnioski	68
Aneks 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	69
Identyfikacja opracowań pierwotnych, wtórnych i badań efektywności praktycznej	69
Aneks 2. Prace włączone do opracowania	71
Badania pierwotne	71
Badania efektywności praktycznej	71
Opracowania wtórne.....	71
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	73
Badania pierwotne	73
Badania efektywności praktycznej	73
Opracowania wtórne.....	75
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	77
clinicaltrials.gov.....	77
clinicaltrialsregister.eu	77
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	78
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	79
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania	81
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	82
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań	83
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego	84
Aneks 11. Kryteria Cook'a	87
Aneks 12. Skala AMSTAR	88
Aneks 13. Formularze ekstrakcji danych	90
Aneks 14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	91
Spis rysunków	94
Spis tabel	95
Bibliografia	98

Wykaz skrótów i akronimów

ACT	test kontroli astmy (ang. <i>asthma control test</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	brak danych
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRSwNP	przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
EPOS	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FeNO	frakcja wydychanego tlenu azotu (ang. <i>fractional exhaled nitric oxide</i>)
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	populacja zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
iv	podanie dożylne (ang. <i>intravenous</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MEPO	mepolizumab
nd.	nie dotyczy
NNH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NPS	ocena polipów nosa (ang. <i>nasal polyp score</i>)
OCS	doustne kortykosteroidy (ang. <i>oral corticosteroids</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	istotność statystyczna
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PLC	placebo
PnIF	szczytowy przepływ wdechowy przez nos (ang. <i>peak nasal inspiratory flow</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
sc	podanie podskórne (ang. <i>subcutaneous</i>)
SCS	kortykosteroidy ogólnoustrojowe (ang. <i>systemic corticosteroids</i>)

SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SNOT-22	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Sino-nasal Outcome Test-22</i>)
SoC	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
SYNAPSE	akronim randomizowanego badania klinicznego
UPSIT	test identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (ang. <i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP) w populacji zgodnej z wnioskowanym projektem programu lekowego, tj. w populacji pacjentów dorosłych (wiek ≥ 18 lat) z niekontrolowanym (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) CRSwNP, u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa w bazach danych MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 18.10.2023 r. zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie mepolizumabu w porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji pacjentów z nawracającymi, opornymi na leczenie, ciężkimi, obustronnymi polipami nosa, którzy kwalifikowali się do powtórnej operacji, pomimo stosowania standardowego leczenia.

Badanie SYNAPSE było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym. Charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. W badaniu porównano skuteczność mepolizumabu podawanego 1x co 4 tygodnie (N=206) z placebo (N=201). W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie terapię standardową (ang. *standard of care, SoC*). Zgodnie z *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS)* z 2020 roku, terapia standardowa obejmowała codzienne stosowanie furoinianu mometazonu w postaci aerozolu donosowego. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT, tj. wszystkich losowo przydzielonych pacjentów (407), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i byli analizowani według otrzymanego leczenia. Czas obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu SYNAPSE były punkty końcowe dotyczące zmiany w stosunku do wartości wyjściowej niedrożności nosa mierzonej zarówno w skali NPS (ang. *nasal polyps score*), jak i VAS (ang. *visual analog scale*). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był czas do pierwszej operacji nosa, zdefiniowany jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do momentu przeprowadzenia pierwszej operacji nosa.

Wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych raportowano leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi, zmianę wyniku w skali VAS dla objawów ogólnych choroby, a także złożonego wyniku w skali VAS dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu oraz wyniku w skali VAS dla utraty węchu. Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniono za pomocą specyficznego dla jednostki chorobowej kwestionariusza SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*). Wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych badania SYNAPSE ocenie poddano częstość stosowania antybiotyków, zmianę w szczytowym przepływie wdechowym przez nos (ang. *peak nasal inspiratory flow, PnIF*), zmianę wyniku testu identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (ang. *University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT*) oraz zmianę liczby eozynofilów we krwi.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu w porównaniu z placebo oceniono w badaniu SYNAPSE. Pacjenci włączeni do badania otrzymywali mepolizumab w dawce 100 mg podskórnym (N=206) z placebo (N=201) podawanymi 1x co 4 tygodnie. W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie terapię standardową. Pacjenci, którzy w trakcie trwania badania przeszli operację nosa lub otrzymali ogólnoustrojowe kortykosteroidy, mogli kontynuować terapię do końca 52-tygodniowego okresu

obserwacji. Pacjenci, którzy przedwcześnie przerwali leczenie, mogli uczestniczyć w wizytach kontrolnych w celu oceny stanu zdrowia (*off-treatment assessments*).

Skuteczność mepolizumabu w populacji pacjentów z CRSwNP - faza podstawowa

W badaniu SYNAPSE pierwszymi punktami końcowymi były punkty końcowe dotyczące zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku zarówno w skali NPS (ang. *nasal polyps score*), jak i wyniku w skali VAS (ang. *visual analog scale*) niedrożności nosa. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był czas do pierwszej operacji nosa.

Leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo wiązało się z **istotną statystycznie poprawą wyniku osiąganego zarówno w skali NPS** (różnica w medianach równa -0,73; 95%CI: -1,11; -0,34; $p < 0,0001$), **jak i skali VAS niedrożności nosa** (różnica w medianach równa -3,14; 95%CI: -4,9; -2,18; $p < 0,0001$).

W badaniu odnotowano **istotną statystycznie poprawę wyniku osiąganego w skali VAS dla objawów ogólnych choroby** (różnica w medianach równa -3,18; 95%CI: -4,10; -2,26; $p = 0,0032$), a także dla **złożonych wyników dotyczących niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu** (różnica w medianach równa -2,68; 95%CI: -3,44; -1,91; $p = 0,020$) oraz **wyników dla utraty węchu** (różnica w medianach równa -0,37; 95%CI: -0,65; -0,08; $p = 0,020$) w grupie pacjentów leczonych mepolizumabem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

Stosowanie mepolizumabu, w porównaniu do placebo, wiązało się z **większym prawdopodobieństwem braku konieczności przeprowadzenia operacji nosa** (RR=1,18; 95%CI: 1,09; 1,29; $p = 0,000$). **Redukcja ryzyka wykonania ≥ 1 operacji wyniosła 57% w grupie mepolizumabu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo** (HR=0,43; 95%CI: 0,25; 0,76; $p = 0,0032$).

W populacji pacjentów leczonych mepolizumabem w porównaniu do placebo odnotowano **istotną statystycznie poprawę jakości życia określoną w skali SNOT-22** (różnica w medianach wynosiła -16,49; 95%CI: -23,57; -9,42; $p = 0,0032$).

Wśród pacjentów leczonych mepolizumabem, w porównaniu do placebo, odnotowano **większe prawdopodobieństwo braku konieczności podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowych** (RR=1,18; 95%CI: 1,04; 1,35; $p = 0,013$). Jeśli istniała konieczność włączenia terapii kortykosteroidami, u pacjentów leczonych mepolizumabem występowało **istotnie statystycznie mniejsze ryzyko podania ≥ 1 kursu kortykosteroidów ogólnoustrojowych** (RR=0,69; 95%CI: 0,51; 0,92; $p = 0,013$).

W badaniu SYNAPSE wykazano **istotną statystycznie poprawę w szczytowym przepływie wdechowym przez nos w grupie mepolizumabu w porównaniu z grupą placebo** (różnica w medianach wynosiła 21,3; 95%CI: 9,24; 33,36; $p = 0,0006$).

Skuteczność mepolizumabu w populacji pacjentów z CRSwNP - faza wydłużona

Skuteczność leczenia mepolizumabem, pomimo zaprzestania stosowania, została utrzymana w zakresie poprawy wyniku osiąganego zarówno w skali NPS, jak i skali VAS.

Istotna statystycznie poprawa wyniku w skali NPS była większa wśród pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo, zarówno dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do 76-tyg. okresu obserwacji (MD=-1,10; 95%CI: -1,70; -0,50; $p = 0,0005$), jak i w subpopulacji pacjentów, u których nie wykonano operacji nosa podczas badania (MD=-0,90; 95%CI: -1,54; -0,26; $p = 0,0067$) oraz w subpopulacji pacjentów, którzy nie stosowali kortykosteroidów ogólnoustrojowych podczas podstawowej fazy badania (MD=-1,20; 95%CI: -1,84; -0,56; $p = 0,0003$). **Wcześniejsze leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo, wiązało się z istotnym statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania ≥ 1 pkt. poprawy wyniku w skali NPS** (RR=2,15; 95%CI: 1,38; 3,33; $p = 0,001$).

Po zaprzestaniu terapii, pacjenci leczeni wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo, **doświadczali mniejszej niedrożności nosa niż na początku leczenia. Istotną statystycznie różnicę w wyniku w skali VAS raportowano dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej** (MD=-1,40; 95%CI: -2,57; -0,23; $p = 0,0202$). **Po zaprzestaniu terapii, pacjenci leczeni wcześniej mepolizumabem doświadczali także mniejszych objawów ogólnych choroby niż na początku leczenia. Istotną statystycznie różnicę w wyniku w skali VAS ogólnych objawów**

raportowano dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (MD=-1,70; 95%CI: -2,87; -0,53; p=0,0051).

Wśród pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem, pomimo zaprzestania terapii, **prawdopodobieństwo wykonania operacji w 76 tyg. trwania badania było niższe w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (9% vs 31%)**.

Po zakończeniu terapii pacjenci leczeni wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo raportowali lepszą jakość życia. Istotną statystycznie różnicę w wyniku w skali SNOT-22 raportowano dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (MD=-11,80; 95%CI: -20,92; -2,68; p=0,0124). Wcześniejsze leczenie mepolizumabem wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ punktów (RR=1,42; 95%CI: 1,09; 1,84; p=0,008).

Pomimo zaprzestania terapii mepolizumabem, **prawdopodobieństwo konieczności wprowadzenia terapii kortykosteroidami ogólnoustrojowymi było niższe w populacji pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo (30% vs 50%)**.

Bezpieczeństwo mepolizumabu w populacji pacjentów z CRSwNP - faza podstawowa

Leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zapalenia zatok (RR=0,44; 95%CI: 0,22; 0,91; p=0,027) i astmy (RR=0,22; 95%CI: 0,07; 0,63; p=0,005). Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą mepolizumabu, a placebo w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz reakcji ogólnoustrojowych i w miejscu podania.

Bezpieczeństwo mepolizumabu w populacji pacjentów z CRSwNP - faza wydłużona

Profil bezpieczeństwa raportowany w wydłużonym okresie obserwacji był zbliżony w grupie pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem, jak i placebo - **nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami**.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 3 przeglądy systematyczne (Aldajani 2022, Barroso 2023, Oykhman 2022).

Jak wskazują wyniki opracowania Aldajani 2022, wśród głównych zdarzeń niepożądanych związanych z **terapią mepolizumabem, wymieniono ból głowy (15,5%)**. Wśród zdarzeń niepożądanych nie zgłoszono wystąpienia rumienia ani alergii. Autorzy opracowania wskazują, że **nie zauważono istotnego związku odnotowanych zdarzeń niepożądanych z lekiem**, a raportowane częstości występowania poszczególnych zdarzeń były porównywalne z występującymi wśród pacjentów otrzymujących placebo.

W przeglądzie systematycznym Barroso 2023, którego celem była ocena wpływu leczenia biologicznego na węch u chorych z CRSwNP wykazano, że **u pacjentów leczonych mepolizumabem w dawce 100 mg sc, średnia ocena objawów utraty węchu w skali VAS wykazała statystycznie istotne zmniejszenie w grupie mepolizumabu w porównaniu z placebo (p=0,02)**.

W przeglądzie systematycznym Oykhman 2022 wykazano **korzystny wpływ mepolizumabu, w porównaniu do placebo, na redukcję symptomów choroby określonych za pomocą skali VAS (ang. visual analog scale) (MD=-1,82; 95%CI: -3,13; -0,50)**. W zakresie zdarzeń niepożądanych, różnicę wynikającą ze stosowania mepolizumabu w porównaniu z placebo określono jako niewielką (RR=0,96; 95%CI: 0,82; 1,12).

Wyniki przeglądu badań rzeczywistej praktyki klinicznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 badanie, którego celem była ocena skuteczności mepolizumabu stosowanego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP) (Domínguez-Sosa 2023). W badaniu wykorzystano dane zebrane od 55 pacjentów (35 kobiet i 20 mężczyzn) z CRSwNP, którzy w ramach uzupełnienia terapii standardowej byli leczeni mepolizumabem podawanym podskórnie w dawce 100 mg raz na 4 tygodnie, w okresie od stycznia 2018 roku do stycznia 2022 roku.

Jak wskazują wyniki badania, stosowanie mepolizumabu wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia mierzoną za pomocą skali SNOT-22 (MD=-63; 95%CI: -68; -58; $p<0,001$), redukcją liczby eozynofiliów we krwi (MD=-460; 95%CI: -610; -353; $p<0,001$), poprawą wyniku w skali NPS (MD=-4; 95%CI: -4,5; -3,5; $p<0,001$) oraz poprawą wyniku w skali VAS (MD=-4; 95%CI: -4; -4; $p<0,001$). Leczenie mepolizumabem wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku testu kontroli astmy ($p<0,05$) oraz redukcją ilości frakcji wydychanego tlenu azotu ($p<0,05$). Po terapii mepolizumabem mniejszy odsetek pacjentów wymagał stosowania doustnych kortykosteroidów ($p<0,001$), u mniejszego odsetka pacjentów występowała niedrożność nosa ($p<0,001$) oraz hiposmia/anosmia ($p<0,001$).

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia mepolizumabem pacjentów z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa wiąże się ze **statystycznie istotną poprawą wyniku osiaganego zarówno w skali NPS (ang. nasal polyps score), jak i skali VAS (ang. visual analog scale) niedrożności nosa**. Jak wskazują wyniki badania SYNAPSE, **leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo wiązało się z większym prawdopodobieństwem braku konieczności przeprowadzenia operacji nosa**. Redukcja ryzyka wykonania ≥ 1 operacji wyniosła 57% w grupie mepolizumabu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Terapia mepolizumabem wiąże się także z istotną statystycznie poprawą jakości życia określoną w skali SNOT-22. Wśród pacjentów leczonych mepolizumabem, w porównaniu do placebo, odnotowano także **większe prawdopodobieństwo braku konieczności podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowych**. Jeśli jednak istniała konieczność włączenia terapii kortykosteroidami, u pacjentów leczonych mepolizumabem występowało istotnie statystycznie mniejsze ryzyko podania ≥ 1 kursu kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

Wyniki obserwacji długoterminowych wskazują, że pomimo zaprzestania terapii, skuteczność leczenia mepolizumabem jest utrzymana.

Po zakończeniu terapii mepolizumabem raportuje się istotną statystycznie poprawę wyniku osiaganego zarówno w skali NPS, jak i skali VAS niedrożności nosa. Jak wskazują wyniki badania SYNAPSE dotyczące 76-tyg. okresu obserwacji, **prawdopodobieństwo wykonania operacji nosa jest niższe wśród pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo**. Po zakończeniu terapii, pacjenci leczeni wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo, raportowali lepszą jakość życia. Wcześniejsze leczenie mepolizumabem wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ punktów.

Leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zapalenia zatok i astmy. W zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz reakcji ogólnoustrojowych i w miejscu podania, terapia mepolizumabem nie różni się istotnie od placebo.

Rzeczywista praktyka kliniczna wskazuje na skuteczność terapii mepolizumabem w zakresie **istotnej statystycznie poprawy jakości życia, redukcji liczby eozynofiliów we krwi, poprawy wyniku w skali NPS i w skali VAS, a także poprawą wyniku testu kontroli astmy, redukcją stosowania doustnych kortykosteroidów oraz mniejszą częstością występowania niedrożności nosa i hiposmii/anosmii**.

Biorąc pod uwagę rezultaty badań klinicznych wskazujące na istotną poprawę zdrowia oraz jakości życia wśród pacjentów z polipami nosa, wydaje się, że pozytywna decyzja refundacyjna zapewni tym chorym dostęp do innowacyjnego i skutecznego leczenia.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP).

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego (APD Nucala®).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat) z niekontrolowanym (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> , CRSwNP), u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych.
Interwencja (I)	mepolizumab (Nucala®) w dawce 100 mg podskórnie
Komparator (C)	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> , SoC)
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none">• zmiana wyniku w skali NPS (ang. <i>nasal polyps score</i>; potwierdzony badaniem endoskopowym) i skali VAS (ang. <i>visual analog scale</i>) niedrożności nosa,• czas do wykonania pierwszej operacji nosa,• leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami,• zmiana wyniku w skali VAS:<ul style="list-style-type: none">○ dla objawów choroby,○ dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu (wynik złożony),○ dla utraty węchu. <p>W zakresie jakości życia:</p> <ul style="list-style-type: none">• zmiana wyniku specyficznej dla choroby skali SNOT-22 (ang. <i>Sino-Nasal Outcome Test</i>). <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none">• zgony,• zdarzenia niepożądane,• ciężkie zdarzenia niepożądane,• reakcje ogólnoustrojowe i w miejscu podania.
Typ badań (S)	randomizowane badania kliniczne, badania wtórne oraz badania rzeczywistej praktyki klinicznej

2 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, wtórnych oraz rzeczywistej praktyki klinicznej dla mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa.

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 18.10.2023 roku.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez dwóch badaczy (██████████), a następnie sprawdzona przez trzeciego (██████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Aneks 1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (██████████).

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2 - Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z niekontrolowanym (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP), u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Mepolizumab (Nucala [®]) w dawce 100 mg podskórnie.	Leczenie inne niż leczenie mepolizumabem. Sposób podawania i dawka mepolizumabu inna niż określona, tj. niezgodnie z obowiązującą wersją charakterystyki produktu leczniczego (podanie podskórne).
Komparatory	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> , SoC)	Inne komparatory.
Punkty końcowe	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku w skali NPS (ang. <i>nasal polyps score</i>; potwierdzony badaniem endoskopowym) i skali VAS (ang. <i>visual analog scale</i>) niedrożności nosa, • czas do wykonania pierwszej operacji nosa, • leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, • zmiana wyniku w skali VAS: <ul style="list-style-type: none"> ○ dla objawów choroby, ○ dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu (wynik złożony), ○ dla utraty węchu. <p>W zakresie jakości życia:</p>	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku specyficznej dla choroby skali SNOT-22 (ang. <i>Sino-Nasal Outcome Test</i>). <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgony, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, reakcje ogólnoustrojowe i w miejscu podania. 	
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań. Analizy <i>post hoc</i> .

Tab. 3 Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Przeglądy systematyczne spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania, a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej dwóch bazach danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Odpowiedzi na badania, listy do redakcji. Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż dwóch baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 4 Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych. Liczba pacjentów zakwalifikowanych do badania ≥ 50 . Występowanie CRSwNP u wszystkich zakwalifikowanych pacjentów.	
Interwencja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i>): <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w Aneksie 13). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>). Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiało przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 12). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 10) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),

- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 5.).

Tab. 5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

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 (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	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 (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

2.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

Jeżeli dane dostępne były jedynie na wykresach, do odczytania wartości z wykresów wykorzystywano program WebPlotDigitizer, starając się zachować jak największą dokładność odczytu.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD), a także wartości NNT/NNH. Liczbę NNT/NNH obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR), wraz z 95% przedziałem ufności. W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD) obliczano na podstawie dostępnych danych.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu, z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (██████████).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Do dnia 18.10.2023 roku zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w porównaniu z placebo, w leczeniu pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, opisane w:

- 2 artykułach z czasopisma recenzowanego - Han 2021 (publikacja główna) oraz Desrosiers 2023 (wyniki obserwacji długoterminowej),
- 1 raporcie Europejskiej Agencji Leków (EMA 2021),
- 1 rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov (NCT03085797).

Przedstawione w niniejszej analizie wyniki pochodzą z publikacji pierwotnej Han 2021 oraz publikacji Desrosiers 2023, a jeżeli istniała taka konieczność, dane dodatkowo uzupełniano o wyniki opublikowane w raporcie EMA (EMA 2021) oraz na stronie internetowej clinicaltrials.gov (NCT03085797).

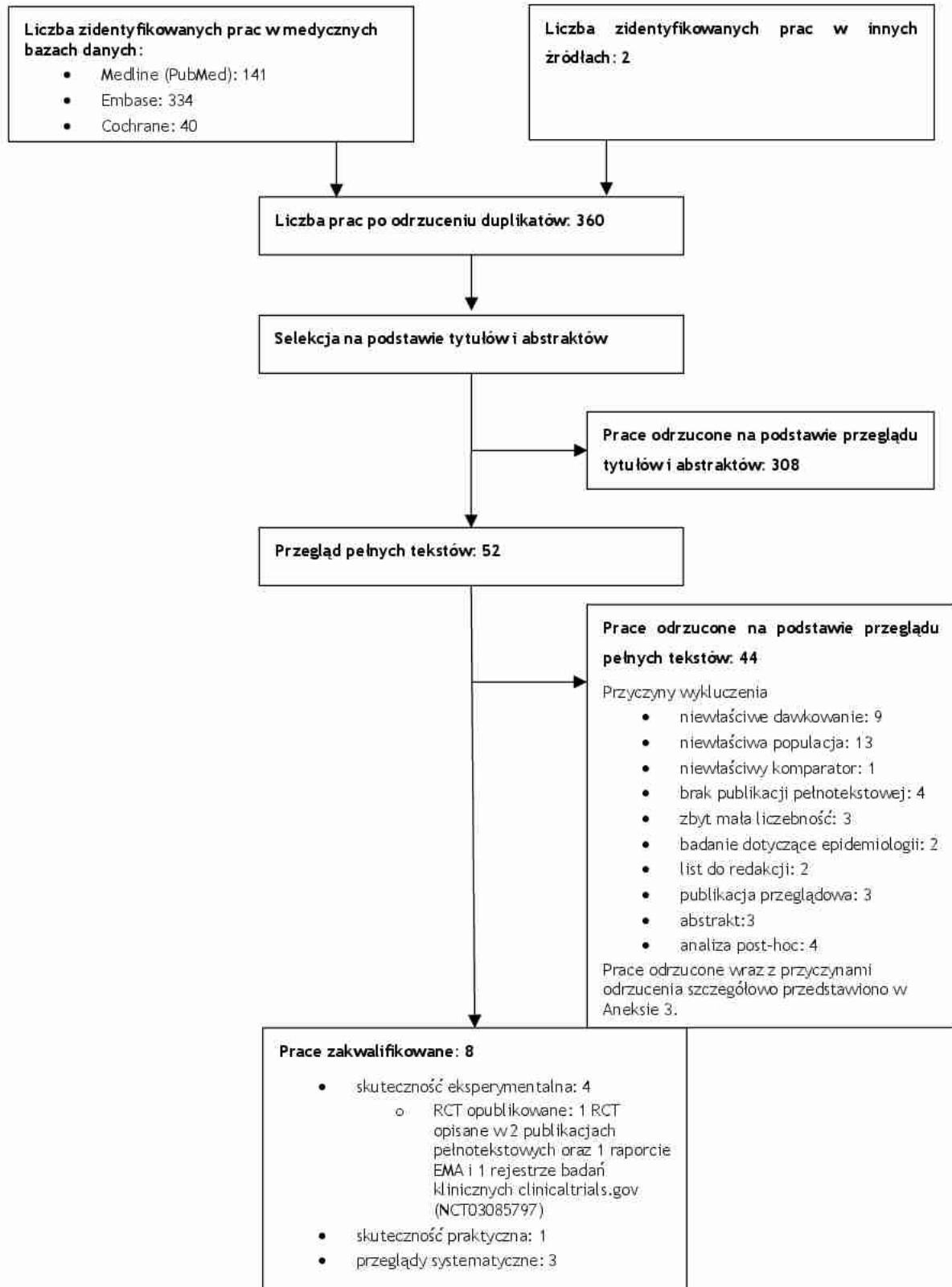
Pośród odrzuconych prac zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne Gevaert 2011 i Bachert 2017 (NCT01362244), które odrzucono ze względu na niespełnienie kryteriów kwalifikacji opisanych w schemacie PICO. Obydwa badania nie zostały włączone do głównej części analizy ze względu na fakt, że mepolizumab podawany był pacjentom w formie iniekcji dożylnych w dawce 750 mg. Zgodnie z obowiązującą wersją charakterystyki produktu leczniczego Nucala[®], obecnie mepolizumab podawany jest podskórnie w dawce 100 mg. Skrótowy opis badań, które nie zostały zakwalifikowane do opracowania przedstawiono w rozdziale 6.3.

Wśród zidentyfikowanych badań efektywności praktycznej mepolizumabu odnaleziono 17 badań, z których do opracowania zakwalifikowano 1 badanie spełniające predefiniowane kryteria (Domínguez-Sosa 2023). Do analizy klinicznej nie zostały włączone badania, w których terapii mepolizumabem poddano pacjentów z diagnozą podstawową astmy, u których CRSwNP zdefiniowano jako chorobę współistniejącą. Z analizy wykluczano również badania, do których zakwalifikowano < 50 pacjentów oraz badania, w których nie u wszystkich zakwalifikowanych chorych występowało CRSwNP. Szczegółowy opis badań

rzeczywistej praktyki klinicznej zakwalifikowanych do opracowania przedstawiono w rozdziale 3.3.

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w leczeniu CRSwNP w porównaniu z terapią standardową, zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 3 przeglądy systematyczne (Aldajani 2022, Barroso 2023, Oykhman 2022). Z opracowania wykluczano przeglądy systematyczne, do których włączono badania dotyczące mepolizumabu stosowanego w dawce 750 mg iv. Nie odnaleziono opracowań wtórnych, które wśród badań dla mepolizumabu, opisywałyby wyłącznie randomizowane badania kliniczne dotyczące dawkowania mepolizumabu określonego w schemacie PICO, tj. 100 mg sc raz na 4 tygodnie. W związku z powyższym do analizy klinicznej włączono opracowania wtórne, w których opisano badania dotyczące stosowania mepolizumabu zarówno w dawce 100 mg sc, jak i dawce 750 mg iv. Szczegółowy opis opracowań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 3.2.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu (Nucala[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, w porównaniu ze standardową terapią (placebo), zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 3 przeglądy systematyczne, w tym 1 przegląd z metaanalizą sieciową (Oykhman 2022) oraz 2 przeglądy, w którym dokonano jakościowej syntezy wyników (Aldajani 2022, Barroso 2023). Wśród odrzuconych prac zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych, do których zakwalifikowano badania dotyczące mepolizumabu stosowanego wyłącznie w dawce 750 mg iv.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 2, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 3.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR (aneks 12), w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik < 5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5 - 8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. Przegląd systematyczny Oykhman 2022 charakteryzował się wysoką jakością i otrzymał 10/11 punktów. Przeglądy systematyczne Aldajani 2022 i Barroso 2023 to przeglądy o umiarkowanej jakości - 7/11 punktów.

W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych, do których zakwalifikowano badania dotyczące mepolizumabu stosowanego wyłącznie w dawce 100 mg sc. W związku z powyższym zdecydowano, że do opracowania zostaną włączone również przeglądy systematyczne, w których opisano badania dotyczące stosowania mepolizumabu zarówno w dawce 100 mg sc, jak i dawce 750 mg iv.

Celem przeglądu systematycznego Aldajani 2022 była analiza bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu u pacjentów z CRSwNP. Jak wskazują wyniki, **terapia mepolizumabem wiązała się z wystąpieniem głównie bólu głowy (15,5%)**. Wśród zdarzeń niepożądanych nie zgłoszono wystąpienia rumienia ani alergii. Autorzy opracowania wskazują, że **nie zauważono istotnego związku odnotowanych zdarzeń niepożądanych z lekiem**, a raportowane częstości występowania poszczególnych zdarzeń były porównywalne z występującymi wśród pacjentów otrzymujących placebo.

W przeglądzie systematycznym Barroso 2023, którego celem była ocena wpływu leczenia biologicznego na węch u chorych z CRSwNP wykazano, że u pacjentów leczonych mepolizumabem w dawce 100 mg sc, średnia ocena objawów utraty węchu w skali VAS wykazała statystycznie istotne zmniejszenie w grupie mepolizumabu w porównaniu z placebo ($p=0,02$). U pacjentów przyjmujących mepolizumab w dawce 750 mg iv odnotowano poprawę wyniku w skali VAS dla utraty węchu, chociaż parametr ten nie osiągnął istotności statystycznej ($p=0,079$) (Barroso 2023).

W przeglądzie systematycznym Oykhman 2022 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych stosowanych w leczeniu CRSwNP, w tym mepolizumabu. W opracowaniu wykazano korzystny wpływ mepolizumabu, w porównaniu do placebo, na redukcję symptomów choroby określonych za pomocą skali VAS (ang. *visual analog scale*) (MD=-1,82; 95%CI: -3,13; -0,50). Jako umiarkowanie korzystny określono wpływ mepolizumabu, w porównaniu do placebo, w zakresie jakości życia określonej za pomocą skali SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) (MD=-12,89; 95%CI: -16,58; -9,19), w zakresie testu identyfikacji zapachu określonego za pomocą testu UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*) (MD=6,13; 95%CI: 4,07; 8,19), redukcji konieczności stosowania doustnych kortykosteroidów (RR=0,68; 95%CI: 0,50; 0,91), ograniczenia konieczności przeprowadzania operacji nosa (RR=0,41; 95%CI: 0,26; 0,66) oraz redukcji rozmiaru polipów (MD=-1,06; 95%CI: -1,79; -0,34). W zakresie zdarzeń niepożądanych, różnicę wynikającą ze stosowania mepolizumabu w porównaniu z placebo określono jako niewielką (RR=0,96; 95%CI: 0,82; 1,12).

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 6.

Tab. 6. Opracowania wtórne.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Al dajani 2022	Brak finansowania. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.	<p>Cel Analiza bezpieczeństwa stosowania i działań niepożądanych związanych z terapią biologiczną CRSwNP.</p> <p>Przeszukane bazy PubMed, Google Scholar, OVID, Virtual Health Library (VHL), Scopus, and Web of Science</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Od stycznia 2010 roku do lutego 2021 roku.</p>	<p>Populacja Pacjenci z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, którzy zgłosili wystąpienie działań niepożądanych po podaniu leczenia biologicznego.</p> <p>Interwencja Leczenie biologiczne, w tym mepolizumab oraz dupilumab, omalizumab i reslizumab.</p> <p>Komparator Placebo</p> <p>Metodyka Do badania włączono 12 RCTs i jedno badanie typu <i>cross-sectional</i>, obejmujące łącznie 2 282 pacjentów.</p>	<p>Włączone badania Badania dla mepolizumabu: Bachert 2017 (MEPO 750 mg iv), Gevaert (MEPO 750 mg iv), Yilmaz 2020 (<i>cross-sectional</i>; MEPO 100 mg sc).</p> <p>Wyniki i wnioski W badaniach mepolizumabu łącznie wzięło udział 90 pacjentów otrzymujących leczenie. U 14 pacjentów wystąpił ból głowy (15,5%), u dwóch osób rozwinęła się astma (2,2%), a u jednego pacjenta (1,1%) zdarzeniem niepożądany był krwawienie z nosa. Nie zgłoszono rumienia i alergii jako skutków ubocznych. Zapalenie nosogardzieli zgłoszono w dwóch badaniach, w których stosowano mepolizumab. Wyniki wskazują na bezpieczeństwo leczenia - nie zauważono żadnego istotnego związku odnotowanych zdarzeń niepożądanych z lekiem, a raportowane częstości występowania były porównywalne z odpowiednimi grupami placebo.</p>
Barroso 2023	Brak finansowania. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.	Cel	Populacja	Włączone badania

		<p>Podsumowania aktualnej wiedzy na temat wpływu leków biologicznych na wdech u pacjentów z CRSwNP.</p> <p>Przeszukane bazy PubMed, Cochrane</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Od stycznia 2001 roku do czerwca 2022 roku.</p>	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.</p> <p>Interwencja Leczenie biologiczne, w tym mepolizumab oraz dupilumab, omalizumab, benralizumab i reslizumab.</p> <p>Komparator Placebo</p> <p>Metodyka Włączono 36 badań obejmujących opisy przypadków, serie przypadków, badania obserwacyjne, badania kliniczne, badania post-hoc badań randomizowanych oraz przeglądy systematyczne z metaanalizą, koncentrujące się na wpływie leczenia biologicznego na wdech w CRSwNP.</p>	<p>Badania dla mepolizumabu: SYNAPSE (MEPO 100 mg sc), Gevaert 2011 (MEPO 750 mg iv), Bachert 2017 (NCT01362244; MEPO 750 mg iv) oraz 3 badania rzeczywistej praktyki klinicznej obejmujące od 1 - 16 pacjentów.</p> <p>Wyniki i wnioski U pacjentów leczonych mepolizumabem w dawce 100 mg sc, średnia ocena objawów utraty węchu w skali VAS wykazała statystycznie istotne zmniejszenie w grupie mepolizumabu w porównaniu z placebo ($p=0,02$). U pacjentów przyjmujących mepolizumab w dawce 750 mg iv odnotowano poprawę wyniku w skali VAS dla utraty węchu, chociaż parametr ten nie osiągnął istotności statystycznej ($p=0,079$) (Gevaert 2011).</p>
Oykhman 2022	Brak danych o źródle finansowania. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.	<p>Cel Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w terapii przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP) w porównaniu z placebo.</p> <p>Przeszukane bazy Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), International Clinical Trials Registry Platform, US Food and Drug Administration, European Medicines Agency</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Od początku do 4.08.2021 roku.</p>	<p>Populacja Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa.</p> <p>Interwencja Leczenie biologiczne, w tym mepolizumab (oraz benralizumab, dupilumab, omalizumab, reslizumab)</p> <p>Komparator Placebo</p> <p>Metodyka Do przeglądu włączono 24 RCTs, w których oceniano skuteczność 7 różnych leków biologicznych.</p>	<p>Włączone badania Badania dla mepolizumabu: SYNAPSE (MEPO 100 mg sc), Gevaert 2011 (MEPO 750 mg iv), MUSCA (MEPO 100 mg sc) oraz Bachert 2017 (NCT01362244; MEPO 750 mg iv).</p> <p>Wyniki i wnioski</p>

				<p>Wykazano korzystny wpływ mepolizumabu, w porównaniu do placebo, na redukcję symptomów choroby określonych za pomocą skali VAS (MD=-1,82; 95%CI: -3,13; -0,50). Wpływ mepolizumabu, w porównaniu do placebo, określono jako umiarkowanie korzystny w zakresie jakości życia określonej za pomocą skali SNOT-22 (MD=-12,89; 95%CI: -16,58; -9,19), w zakresie testu identyfikacji zapachu określonego za pomocą testu UPSIT (MD=6,13; 95%CI: 4,07; 8,19), redukcji konieczności stosowania doustnych kortykosteroidów (RR=0,68; 95%CI: 0,50; 0,91), ograniczeniu konieczności przeprowadzania operacji nosa (RR=0,41; 95%CI: 0,26; 0,66) oraz redukcji rozmiaru polipów (MD=-1,06; 95%CI: -1,79; -0,34). W zakresie zdarzeń niepożądanych, różnicę wynikającą ze stosowania mepolizumabu w porównaniu z placebo określono jako niewielką (RR=0,96; 95%CI: 0,82; 1,12).</p>
<p>CI (ang. <i>confidence interval</i>) - przedział ufności; iv - dożylnie; MD (ang. <i>mean difference</i>) - średnia różnica; MEPO - mepolizumab; RR (ang. <i>relative risk</i>) - ryzyko względne; sc - podskórnie; SNOT-22 (<i>Sino-Nasal Outcome Test</i>) - kwestionariusz służący do oceny jakości życia, specyficzny dla jednostki chorobowej; UPSIT (<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>) - test identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii; VAS (ang. <i>visual analog scale</i>) - wizualna skala analogowa.</p>				

Tab. 7 Wyniki oceny włączonych badań wtórnych według skali AMSTAR.

Kod badania	Domena skali AMSTAR											Suma /max
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Aldajani 2022	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie*	Tak	Tak	Nie	Nd.**	Nie	Tak	7/11
Barroso 2023	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie*	Tak	Tak	Nie	Nd.**	Nie	Tak	7/11
Oykhman 2022	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie*	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	10/11

* przedstawiono jedynie wykaz badań włączonych;
** nie przeprowadzono metaanalizy;
Nd. - nie dotyczy;

3.3 Badania rzeczywistej praktyki klinicznej zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczącej skuteczności mepolizumabu w leczeniu CRSwNP, zidentyfikowano i włączono do analizy

klinicznej jedno badanie rzeczywistej praktyki klinicznej - Domínguez-Sosa 2023. Ograniczono się do włączania badań, do których kwalifikowano ≥ 50 pacjentów z CRSwNP. Warunkiem kwalifikacji było występowanie CRSwNP u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Do opracowania nie włączano badań, w których pacjenci leczeni mepolizumabem otrzymali diagnozę astmy, a CRSwNP określono jako chorobę współistniejącą.

Celem badania Domínguez-Sosa 2023 była ocena skuteczności mepolizumabu stosowanego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP). W badaniu wykorzystano dane zebrane od 55 pacjentów (35 kobiet i 20 mężczyzn) z CRSwNP, którzy w ramach uzupełnienia terapii standardowej byli leczeni mepolizumabem podawanym podskórnie w dawce 100 mg raz na 4 tygodnie, w okresie od stycznia 2018 roku do stycznia 2022 roku. Średnia wieku zakwalifikowanych do badania pacjentów wynosiła 53,7 lat. Wszyscy włączeni do badania pacjenci przeszli endoskopową operację zatok. Ponad 36% chorych przeszło dwie lub więcej wcześniejsze operacje nosa.

Stosowanie mepolizumabu wiązało się z istotną statystycznie:

- poprawą jakości życia mierzoną za pomocą skali SNOT-22 (MD=-63; 95%CI: -68; -58; $p<0,001$),
- redukcją liczby eozynofiliów we krwi (MD=-460; 95%CI: -610; -353; $p<0,001$),
- poprawą wyniku w skali NPS (MD=-4; 95%CI: -4,5; -3,5; $p<0,001$),
- poprawą wyniku w skali VAS (MD=-4; 95%CI: -4; -4; $p<0,001$).

Leczenie mepolizumabem wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku testu kontroli astmy ($p<0,05$) oraz redukcją ilości frakcji wydychanego tlenu azotu ($p<0,05$). Po terapii mepolizumabem mniejszy odsetek pacjentów wymagał stosowania doustnych kortykosteroidów ($p<0,001$), u mniejszego odsetka pacjentów występowała niedrożność nosa ($p<0,001$) oraz hiposmia/anosmia ($p<0,001$). Szczegółowe wyniki odnotowane w badaniu Domínguez-Sosa 2023 przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 8).

Tab. 8 Podsumowanie wyników raportowanych dla poszczególnych punktów końcowych na początku badania i po terapii mepolizumabem.

Punkt końcowy	Wynik wyjściowy*, N=55	Wynik po terapii mepolizumabem*, N=55	P value	MD (95% CI)
Wynik w skali SNOT-22, mediana (IQR)	76 (61; 90)	10 (5; 15)	<0,001 §	-63 (-68; -58) †
Liczba eozynofiliów (liczba/mcl), mediana (IQR)	500 (340; 830)	97 (60; 160)	<0,001 §	-460 (-610; -353) †
Wynik w skali NPS, mediana (IQR)	4 (4; 6)	1 (0; 1)	<0,001 §	-4 (-4,5; -3,5) †
Wynik w skali VAS, mediana (IQR)	6 (6; 7)	2 (2; 3)	<0,001 §	-4 (-4; -4) †
Wynik testu ACT, mediana (IQR)	11 (5; 25)	21 (8; 25)	<0,05 §	
FeNO ppb, mediana (IQR)	50 (36; 130)	23 (14; 36)	<0,05 §	
Leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi, n (%)	53 (96,4)	2 (3,6)	<0,001 ‡	
Hiposmia/anosmia, n (%)	52 (94,5)	19 (34,5)	<0,001 ‡	
Niedrożność nosa, n (%)	52 (94,5)	14 (25,5)	<0,001 ‡	

* dane przedstawiono jako średnie (SD) tylko przy założeniu normalności rozkładu; w pozostałych przypadkach raportowano mediany wartości (IQR). Wyniki SNOT-22 mieszczą się w zakresie od 0 do 110. Niższe wyniki oznaczają mniej nasilone objawy. Wyniki ACT mieszczą się w zakresie od 5 do 25. Wyższe wyniki oznaczają lepszą kontrolę astmy. Wyniki FeNO mieszczą się w zakresie od 5 do 20 ppb. § Test Wilcoxon. † Test McNemara. ‡ Estymator Hodgesa-Lehmana (95% CI). Mediana różnic między wynikami przed podaniem mepolizumabu i po podaniu mepolizumabu oraz 95% CI zostały oszacowane za pomocą metody Hodgesa-Lehmana. Wartość p wynika z testu Wilcoxon.

ACT (ang. *asthma control test*) - test kontroli astmy; FeNO (ang. *fractional exhaled nitric oxide*) - reakcja wydychanego tlenu azotu; IQR (ang. *interquartile range*) - rozstęp międzykwartylowy; MD (ang. *mean difference*) - średnia różnica; NPS (ang. *nasal polyps score*) - skala dotycząca oceny polipów nosa; SD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe; SNOT-22 ((*Sino-Nasal Outcome Test*)) - kwestionariusz służący do oceny jakości życia, specyficzny dla jednostki chorobowej; VAS (ang. *visual analog scale*) - wizualna skala analogowa.

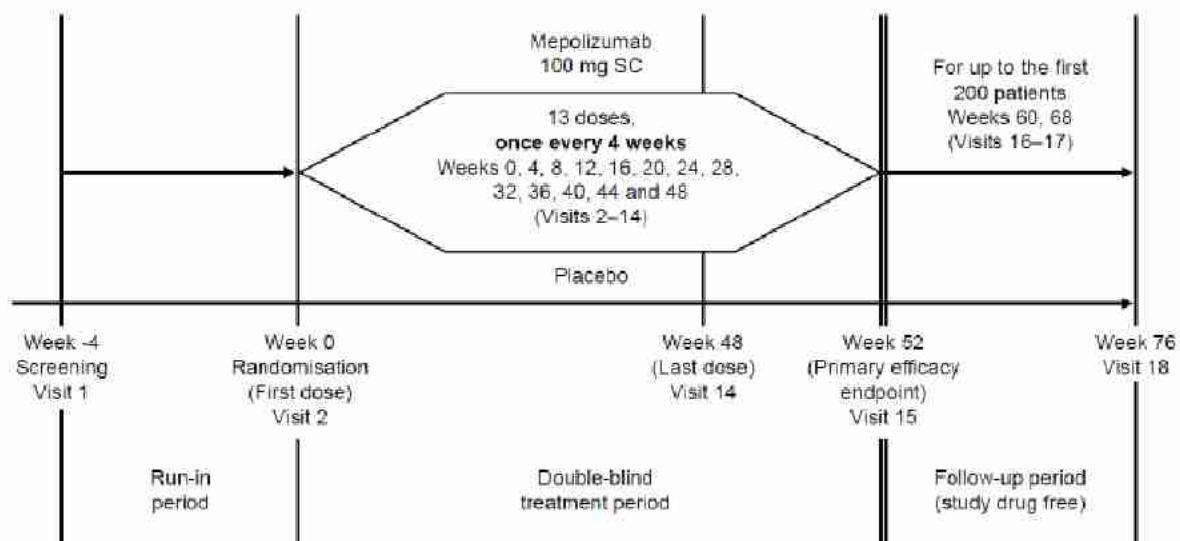
3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie SYNAPSE było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy, w którym porównano skuteczność terapii mepolizumabem (MEPO) z placebo (PLC), u dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP). Badanie przeprowadzono w 93 ośrodkach w 11 krajach na terenie Europy, Azji, Ameryki Północnej i Południowej oraz Australii. Do badania włączano dorosłych pacjentów z nawracającymi, opornymi na leczenie, ciężkimi, obustronnymi polipami nosa, którzy kwalifikowali się do powtórnej operacji nosa, pomimo stosowania standardowego leczenia. Pacjenci musieli przejść co najmniej jedną operację nosa (zdefiniowaną jako każde nacięcie i usunięcie tkanki - polipektomia, z jamy nosowej i zatok) w ciągu ostatnich 10 lat. Łącznie 407 pacjentów przydzielono losowo, w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej MEPO lub PLC, oprócz standardowego leczenia (Ryc. 2; Han 2021).

W badaniu porównano skuteczność mepolizumabu (N=206) stosowanego w dawce 100 mg (podskórną) z placebo (N=201), podawanymi raz na 4 tygodnie. W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie terapię standardową. Zgodnie z *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) z 2020 roku, leczenie standardowe obejmowało codzienne stosowanie furoinianu mometazonu w postaci aerozolu donosowego przez cały czas trwania badania (poza irygacjami nosa solą fizjologiczną oraz ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub antybiotykami, lub obydwoma, w zależności od potrzeb). Pacjenci, którzy w trakcie trwania badania przeszli operację nosa lub otrzymali ogólnoustrojowe kortykosteroidy, mogli kontynuować terapię do końca 52-tygodniowego okresu obserwacji. Pacjenci, którzy przedwcześnie przerwali leczenie, mogli uczestniczyć w wizytach kontrolnych w celu oceny stanu zdrowia (*off-treatment assessments*) (Han 2021).

Okres obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie. Parametry skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii oceniano w populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy losowo przydzieleni pacjenci (N=407), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, i którzy byli analizowani według otrzymanego leczenia (MEPO/PLC).

Ryc. 2 Schemat randomizowanego badania klinicznego SYNAPSE (Han 2021, suplement).



Szczegółowy opis badania zakwalifikowanego do opracowania przedstawiono w aneksach 5 - 9. W poniższej tabeli (Tab. 9) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania SYNAPSE.

Tab. 9. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SYNAPSE	<p>Badanie III fazy: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zasłepione, kontrolowane placebo.</p> <p>Interwencja Mepolizumab (wstrzyknięcie podskórne 100 mg raz na 4 tyg.)</p> <p>Komparator Placebo</p> <p>Czas obserwacji 52 tygodnie</p> <p>Hipoteza Superiority</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, nawracające, oporne na leczenie, obustronne polipy nosa (objawy niedrożności nosa w wizualnej skali analogowej VAS > 5, a maksymalnie 10), kwalifikacja do powtórnej operacji nosa (ogólna ocena objawów w skali VAS > 7 i endoskopowy wynik polipów nosa ≥ 5, a maksymalnie 8, przy minimalnej punktacji 2 dla każdej jamy nosowej), pomimo standardowego leczenia, przebyta co najmniej jedna operacja nosa (definiowana jako dowolne nacięcie i usunięcie tkanki polipa z jamy nosowej i zatok - polipektomia) w ciągu ostatnich 10 lat, stabilne leczenie podtrzymujące lekiem w postaci aerozolu donosowego (furoinian monometazonu) przez co najmniej 8 tygodni przed badaniem przesiewowym, wykazywanie dwóch lub więcej różnych objawów choroby przez co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym (niedrożność i przekrwienie nosa lub wydzielina z nosa), z jednym lub z większą liczbą następujących objawów: wydzielina z nosa, ból lub ucisk twarzy oraz osłabienie lub utrata węchu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> polipy antrochoanalne, skrzywienie przegrody nosowej zatykające jedno nozdrze, 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku w skali NPS (ang. <i>nasal polyps score</i>; potwierdzony badaniem endoskopowym) i skali VAS (ang. <i>visual analog scale</i>) niedrożności nosa. <p>Kluczowy drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> wykonanie pierwszej operacji nosa. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, zmiana wyniku w skali VAS (złożone wyniki dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • ostre zapalenie zatok lub infekcja górnych dróg oddechowych podczas badania przesiewowego lub na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania, • trwający nieżyt nosa (nieżyt nosa z odbicia lub wywołany substancjami chemicznymi), • zaostrzenie astmy w ciągu 4 tygodni od badania przesiewowego wymagające przyjęcia do szpitala, • jakiegokolwiek operacja nosa i/lub zatok (np. polipektomię) w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, • przeciwwskazanie do operacji nosa w opinii badacza, • ciąża, • stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych (w tym kortykosteroidów doustnych) w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub planowane stosowanie takich leków w trakcie trwania badania, • leczenie omalizumabem w ciągu 130 dni przed badaniem przesiewowym. <p>Liczba pacjentów N=407 Interwencja: n=206 Komparator: n=201</p>	<ul style="list-style-type: none"> • w zakresie jakości życia: zmiana wyniku specyficznej dla choroby skali SNOT-22 (ang. <i>Sino-Nasal Outcome Test</i>); <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • zdarzenia niepożądane, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • reakcje ogólnoustrojowe i w miejscu podania.

3.5 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanego badania klinicznego przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration (aneks 10) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Jakość badania dokonywana jest w zakresie poszczególnych domen:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego

- niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektowne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w aneksie 10.

Badanie SYNAPSE oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Randomizacja w badaniu została przeprowadzona w sposób właściwy wraz z poprawnie ukrytym kodem randomizacji. Badacze oraz pacjenci biorący udział w badaniu zostali zaślepieni. Zaślepienie oceny efektów zostało opisane i wykonane we właściwy sposób. W badaniu SYNAPSE, dla każdej z grup biorących udział w badaniu, przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody jego nieukończenia, wraz z

liczbą osób, których one dotyczyły. W badaniu podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonym do opracowania randomizowanym badaniu klinicznym, z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w randomizowanym badaniu klinicznym włączonym do analizy punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa (zgodnie z wytycznymi klinicznymi (APD Nucala®)). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu, na którym oparto analizę, jest:

- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku zarówno w skali NPS (ang. *nasal polyps score*), potwierdzonego badaniem endoskopowym, jak i wyniku w skali VAS (ang. *visual analog scale*) niedrożności nosa.

Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy stanowi:

- czas do wykonania pierwszej operacji nosa, zdefiniowany jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do momentu przeprowadzenia pierwszej operacji nosa.

Wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych wymieniono:

- leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi,
- zmianę wyniku w skali VAS dla objawów ogólnych choroby, złożonego wyniku dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu oraz wyniku dla utraty węchu,
- jakość życia związaną ze zdrowiem ocenioną za pomocą skali SNOT-22,
- stosowanie antybiotykoterapii,
- szczytowy przepływ wdechowy przez nos (PnIF),
- test identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT).

Do niniejszej analizy włączone zostało jedno badanie pierwotne SYNAPSE z czasem obserwacji określonym na 52 tygodnie (Han 2021). Dodatkowo włączono wyniki obserwacji długoterminowych zakwalifikowanego badania - czas obserwacji wynosił 76 tygodni (Desrosiers 2023).

Badanie SYNAPSE było poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją. Charakteryzowało się dużą liczebnością grupy - włączono 407 pacjentów, z których 206 otrzymywało mepolizumab oraz 201 chorych otrzymywało placebo. Pacjentom, badaczom i personelowi ośrodka badawczego zaślepiono przydział pacjentów do schematu

leczenia. Ocena efektów leczenia dokonywana była przez zaślepiiony zespół. Badanie SYNAPSE zostało prawidłowo zaprojektowane pod kątem mocy - populacja 400 pacjentów zapewnia ponad 90% mocy do wykrycia istotności statystycznej (*two-sided significance* 0,05) dla głównych punktów końcowych i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (Han 2021).

Populacja w badaniu zakwalifikowanym do analizy odpowiada populacji wnioskowanej, tj. dotyczy dorosłych pacjentów z CRSwNP, u których wykonano co najmniej jeden zabieg chirurgiczny. Występowanie obustronnych polipów nosa określono za pomocą skali NPS. Zarówno w populacji wnioskowanej, jak i w populacji włączonej do badania wynik w skali NPS wynosił ≥ 5 . Należy jednak podkreślić, że w badaniu SYNAPSE, minimalny wynik w skali NPS wynosił 2 dla każdej jamy nosowej. W populacji wnioskowanej, podobnie jak w populacji pacjentów włączonych do badania SYNAPSE, terapia standardowa nie przynosiła oczekiwanego efektu w zakresie kontroli choroby. Potwierdzone zapalenie typu 2, w populacji wnioskowanej zostało zdefiniowane jako eozynofilia we krwi ≥ 150 komórek/ μL . W badaniu SYNAPSE, u 91,2% pacjentów na początku badania potwierdzono liczbę eozynofilii ≥ 150 komórek/ μL .

Badanie SYNAPSE włączone do niniejszej analizy oceniono (przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w podręczniku Cochrane) jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego. Przeprowadzenie procesu randomizacji pod względem przydziału do poszczególnych grup terapeutycznych, dla których wyniki uwzględniono w niniejszej analizie, należy uznać jako czynnik wskazujący na wysoką jakość dowodów w kontekście niniejszej analizy. Pacjenci zrandomizowani w stosunku 1:1, otrzymywali mepolizumab lub placebo, oprócz standardowego leczenia. W badaniu SYNAPSE leczenie standardowe obejmowało codzienne stosowanie furoinianu mometazonu w postaci aerozolu donosowego (poza irygacjami nosa solą fizjologiczną oraz stosowaniem ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub antybiotyków, lub obydwu, w zależności od potrzeb), co jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

4.1 Okres obserwacji 52 tygodnie

4.1.1 Skuteczność mepolizumabu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki z badania SYNAPSE dotyczące skuteczności mepolizumabu w porównaniu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP). Badanie skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) tj. wszystkich losowo przydzielonych pacjentów (407), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i byli analizowani według otrzymanego leczenia (MEPO/PLC). Wyniki zostały przedstawione dla podstawowego okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

4.1.1.1 Zmiana wyniku w skali NPS i skali VAS

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi randomizowanego badania klinicznego SYNAPSE były punkty końcowe dotyczące zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku zarówno w skali NPS w 52 tyg. (ang. *nasal polyps score*), potwierdzonego badaniem endoskopowym, jak i wyniku w skali VAS (ang. *visual analog scale*) niedrożności nosa pomiędzy 49 a 52 tygodniem. Wynik w skali NPS dotyczącej polipów nosa określono jako suma wyników dla lewego i prawego nozdrza, w zakresie wartości od 0 (brak polipów) do 4 (duże polipy powodujące całkowitą niedrożność) dla każdego z nozdrzy. Maksymalny możliwy do uzyskania wynik w skali NPS wynosił 8. Za pomocą skali VAS pacjenci określali nasilenie objawów związanych z chorobą, w tym niedrożności nosa. Wynik 0 oznaczał brak niedrożności, zaś 10 - całkowitą niedrożność. W badaniu przedstawiono wyniki dla poszczególnych składowych pierwszorzędowego punktu końcowego.

Stosowanie mepolizumabu w porównaniu do placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku osiąganego zarówno w skali NPS (różnica w medianach równa -0,73; 95%CI: -1,11; -0,34; $p < 0,0001$), jak i skali VAS niedrożności nosa (różnica w medianach równa -3,14; 95%CI: -4,9; -2,18; $p < 0,0001$) (Tab. 10).

Terapia mepolizumabem w porównaniu do placebo wiązała z istotnym statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wyniku:

- w skali NPS:
 - ≥ 1 pkt. (RR=1,78; 95%CI: 1,38; 2,30; $p=0,000$),
 - ≥ 2 pkt. (RR=2,85; 95%CI: 1,91; 4,26; $p=0,000$),
- w skali VAS niedrożności nosa:
 - > 1 pkt. (RR=1,42; 95%CI: 1,21; 1,68; $p=0,000$),
 - > 3 pkt. (RR=1,66; 95%CI: 1,34; 2,05; $p=0,000$)
 - > 5 pkt. (RR=1,93; 95%CI: 1,43; 2,60; $p=0,000$) (Tab. 11; Ryc. 3).

Tab. 10. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali NPS i skali VAS niedrożności nosa.

Okres obserwacji [tyg.]	Mepolizumab			Placebo			Różnica w medianach (95% CI), p-value*
	Mediana zmiany	IQR	N	Mediana zmiany	IQR	N	
Skala NPS							
52	-1,0	-6,00; 3,00	206	0,0	-5,00; 3,00	201	-0,73 (-1,11; -0,34)**; p<0,0001***
Skala VAS							
49 - 52	-4,41	-9,90; 1,54	206	-0,82	-9,23; 2,58	201	-3,14 (-4,9; -2,18)**; p<0,0001***

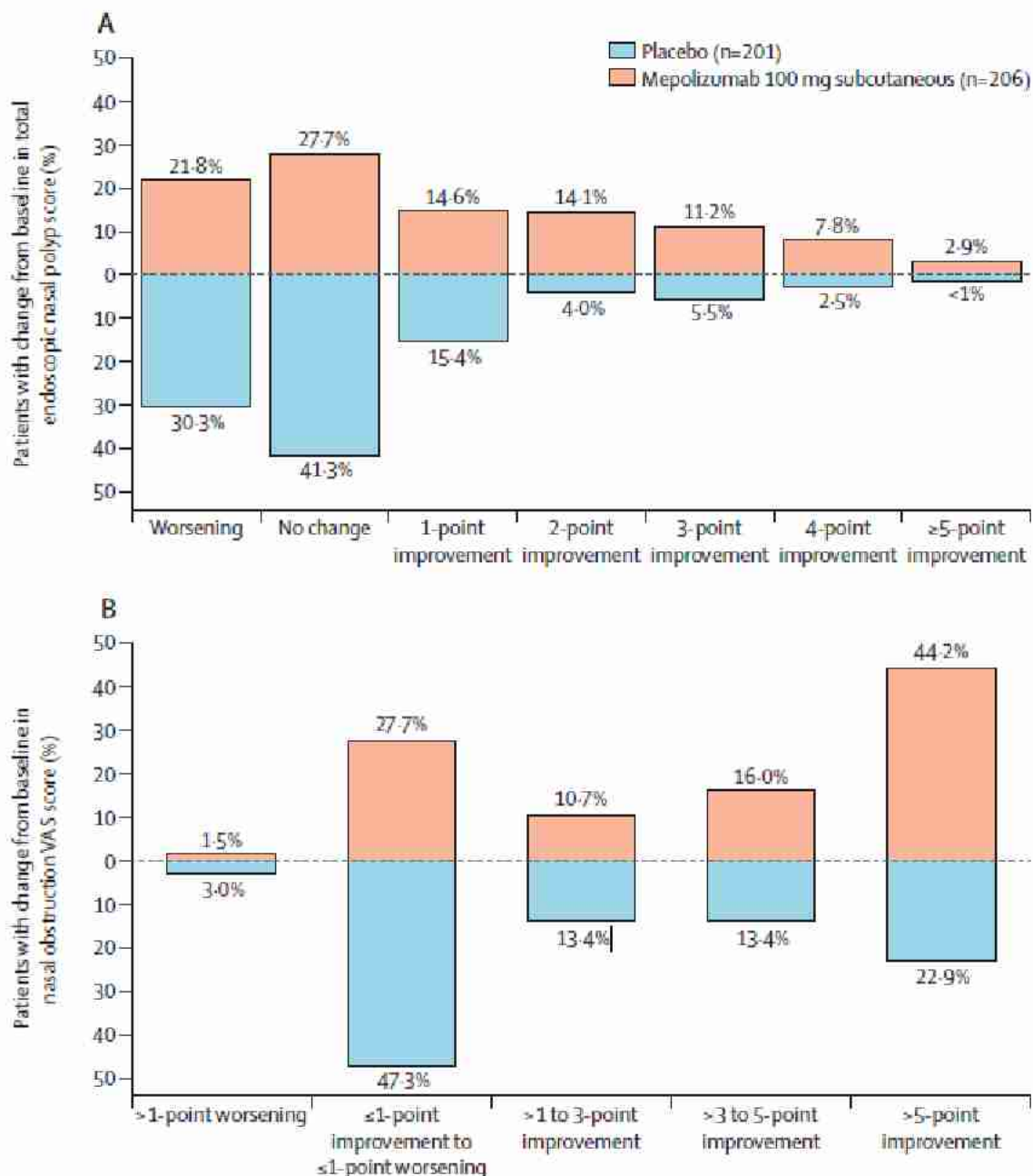
*wyniki pochodzą z publikacji Han 2021;
**skorygowana różnica w medianach; regresja kwantylowa ze współzmiennymi dotyczącymi grupy leczzonej, regionu geograficznego, wyniku wyjściowego i wyjściowej liczby eozynofili w krwi;
***wartość p na podstawie testu sumy rang Wilcoxon;
CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; IQR (ang. *interquartile range*) - rozstęp międzykwartylowy; NPS (ang. *nasal polyps score*) - skala służąca do oceny polipów nosa; VAS (ang. *visual analog scale*) - wizualna skala analogowa.

Tab. 11 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: odsetek pacjentów, u których odnotowano zmianę wyniku w skali NPS i skali VAS niedrożności nosa.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
		n	N	%	n	N	%			
Skala NPS										
Poprawa ≥ 1 pkt.		104	206	50,5	57	201	28,4	1,78 (1,38; 2,30) p=0,000	0,22 (0,13; 0,31) p=0,000	4,52 NNT (3,19; 7,76)
Poprawa ≥ 2 pkt.		76	206	36,9	26	201	12,9	2,85 (1,91; 4,26) p=0,000	0,24 (0,16; 0,32) p=0,000	4,17 NNT (3,12; 6,29)
Skala VAS										
Poprawa > 1 pkt.	49 - 52	146	206	70,9	100	201	49,8	1,42 (1,21; 1,68) p=0,000	0,21 (0,12; 0,30) p=0,000	4,73 NNT (3,29; 8,45)
Poprawa > 3 pkt.		124	206	60,2	73	201	36,3	1,66 (1,34; 2,05) p=0,000	0,24 (0,14; 0,33) p=0,000	4,19 NNT (3,00; 6,92)
Poprawa > 5 pkt.		91	206	44,2	46	201	22,9	1,93 (1,43; 2,60) p=0,000	0,21 (0,12; 0,30) p=0,000	4,70 NNT (3,31; 8,09)

CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; NNT (ang. *numer needed to treat*) - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy; NPS (ang. *nasal polyps score*) - skala służąca do oceny polipów nosa; RD (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka; RR (ang. *relative risk*) - ryzyko względne; VAS (ang. *visual analog scale*) - wizualna skala analogowa.

Ryc. 3 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: odsetek pacjentów, u których odnotowano zmianę wyniku w skali NPS (A) i skali VAS niedrożności nosa (B) (Han 2021).



A - czas obserwacji 52 tyg.; B - czas obserwacji 49 - 52 tyg.;

Pacjentom, u których wykonano operację nosa, pacjentom bez operacji nosa, którzy wycofali się z badania oraz pacjentom, dla których brakowało danych przed wizytą lub ściśle określonym przedziałem czasu, przypisano najgorszy obserwowany wynik odnotowany odpowiednio przed operacją, przed wycofaniem z badania oraz przed brakującą wizytą.

4.1.1.2 Wykonanie pierwszej operacji nosa

W badaniu SYNAPSE czas do pierwszej operacji nosa był kluczowym drugorzędowym punktem końcowym, zdefiniowanym jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do momentu przeprowadzenia pierwszej operacji nosa. Operację nosa zdefiniowano jako dowolny zabieg z użyciem narzędzi, którego skutkiem jest nacięcie i usunięcie tkanki (polipektomia) w jamie nosowej.

Stosowanie mepolizumabu, w porównaniu do placebo, wiązało się z **większym prawdopodobieństwem braku konieczności przeprowadzenia operacji nosa** (RR=1,18; 95%CI: 1,09; 1,29; p=0,000), a także z **istotnym statystycznie mniejszym ryzykiem przeprowadzenia 1 operacji nosa** (RR=0,36; 95%CI: 0,21; 0,62; p=0,000) (Tab. 12).

W Tab. 13 i na Ryc. 4 przedstawiono wyniki analizy wykonania pierwszej operacji nosa w populacji ITT badania SYNAPSE. U 8,7% pacjentów w grupie mepolizumabu i 22,9% w grupie placebo wykonano ≥ 1 operację nosa. **Redukcja ryzyka wykonania ≥ 1 operacji wyniosła 57% w grupie mepolizumabu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo** (HR=0,43; 95%CI: 0,25; 0,76; p=0,0032).

Tab. 12 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: liczba wykonanych operacji nosa.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
		n	N	%	n	N	%			
0 operacji	52	188	206	91,3	155	201	77,1	1,18 (1,09; 1,29) p=0,000	0,14 (0,07; 0,21) p=0,000	7,07 NNT (4,74; 13,93) NNT
1 operacja		16	206	7,8	43	201	21,4	0,36 (0,21; 0,62) p=0,000	-0,14 (-0,20; -0,07) p=0,000	7,34 NNH (4,91; 14,53) NNH
2 operacje		2	206	1,0	3	201	1,5	0,65 (0,11; 3,85) p=0,636	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,634	-

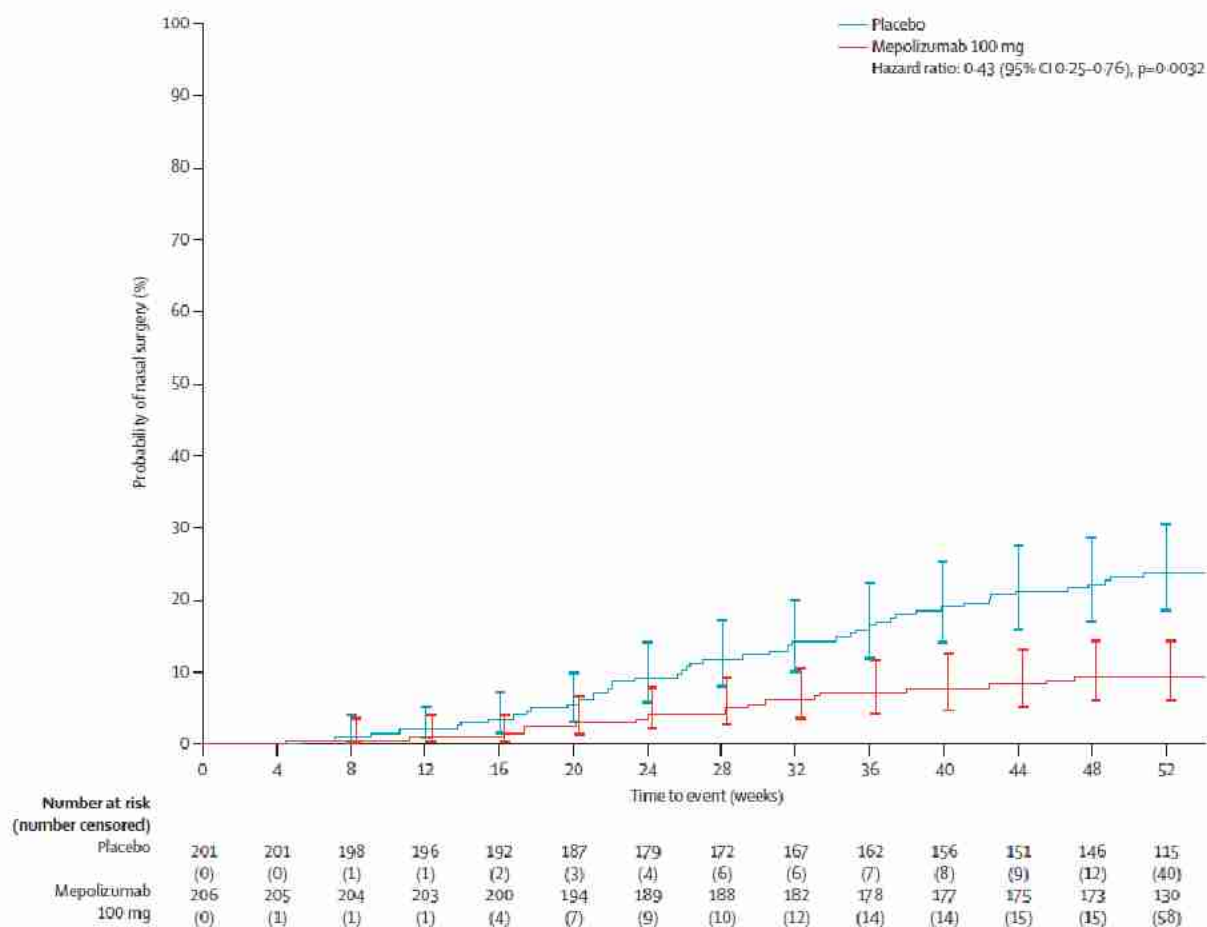
CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; NNT (ang. *numer needed to treat*) - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy; RD (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka; RR (ang. *relative risk*) - ryzyko względne;

Tab. 13 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: ≥ 1 operacja nosa.

Parametr	SYNAPSE	
	Mepolizumab (N=206)	Placebo (N=201)
Okres obserwacji, tyg.	52	
≥ 1 operacja nosa, n/N (%)	18/206 (8,7)	46/201 (22,9)
HR (95% CI) p-value	0,43 (0,25; 0,76), p=0,0032*	

*dane odczytane z wykresu Kaplan-Meier. Model proporcjonalnego ryzyka Coxa ze zmiennymi towarzyszącymi grupy leczenia, wyjściową oceną polipów nosa, wyjściową oceną niedrożności nosa, wyjściową liczbą eozynofiliów we krwi, liczbą poprzednich operacji (jedna, dwie lub więcej niż dwie) i regionem geograficznym.
HR (ang. *hazard ratio*) - iloraz ryzyka.

Ryc. 4 Analiza czasu do pierwszej operacji nosa w populacji ITT pacjentów z CRSwNP w badaniu SYNAPSE (Han 2021).



4.1.1.3 Leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi

W Badaniu SYNAPSE, wśród innych drugorzędowych punktów końcowych raportowano odsetek pacjentów wymagających leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi w trakcie 52 tyg. trwania badania.

Stosowanie mepolizumabu, w porównaniu do placebo, wiązało się z:

- większym prawdopodobieństwem braku konieczności podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (RR=1,18; 95%CI: 1,04; 1,35; p=0,013),
- istotnym statystycznie mniejszym ryzykiem podania ≥ 1 kursu kortykosteroidów ogólnoustrojowych (RR=0,69; 95%CI: 0,51; 0,92; p=0,013),
- istotnym statystycznie mniejszym ryzykiem podania 3 kursów kortykosteroidów ogólnoustrojowych (RR=0,05; 95%CI: 0,00; 0,88; p=0,040) (Tab. 14).

W przypadku pozostałych liczby stosowanych kursów kortykosteroidów nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą mepolizumabu, a placebo.

Tab. 14. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: liczba kursów kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

Liczba kursów	Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
0 kursów	154	206	74,8	127	201	63,2	1,18 (1,04; 1,35) p=0,013	0,12 (0,03; 0,20) p=0,011	8,64 NNT (4,88; 37,76) NNT
≥1 kurs	52	206	25,2	74	201	36,8	0,69 (0,51; 0,92) p=0,013	-0,12 (-0,20; -0,03) p=0,011	8,64 NNH (4,88; 37,76) NNH
1 kurs	32	206	15,5	43	201	21,4	0,73 (0,48; 1,10) p=0,130	-0,06 (-0,13; 0,02) p=0,127	-
2 kursy	17	206	8,3	18	201	9,0	0,92 (0,49; 1,74) p=0,800	-0,01 (-0,06; 0,05) p=0,800	-
3 kursy	0	206	0,0	9	201	4,5	0,05 (0,00; 0,88) p=0,040	-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,003	22,33 NNH (13,38; 67,45) NNH
4 kursy	0	206	0,0	3	201	1,5	0,14 (0,01; 2,68) p=0,192	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,128	-
5 kursów	2	206	1,0	0	201	0,0	4,88 (0,24; 101,01) p=0,305	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,245	-
6 kursów	1	206	0,5	1	201	0,5	0,98 (0,06; 15,49) p=0,986	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,986	-

CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; NNT (ang. *numer needed to treat*) - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy; RD (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka; RR (ang. *relative risk*) - ryzyko względne;

4.1.1.4 Zmiana wyniku w skali VAS

W Badaniu SYNAPSE, wśród innych drugorzędowych punktów końcowych raportowano zmianę wyniku w skali VAS w 49 - 52 tyg. trwania badania w porównaniu do wartości wyjściowej. W badaniu odnotowano wyniki w skali VAS dla objawów ogólnych choroby, złożone wyniki dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu oraz wyniki dla utraty węchu.

W badaniu odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku osiąganego w skali VAS dla:

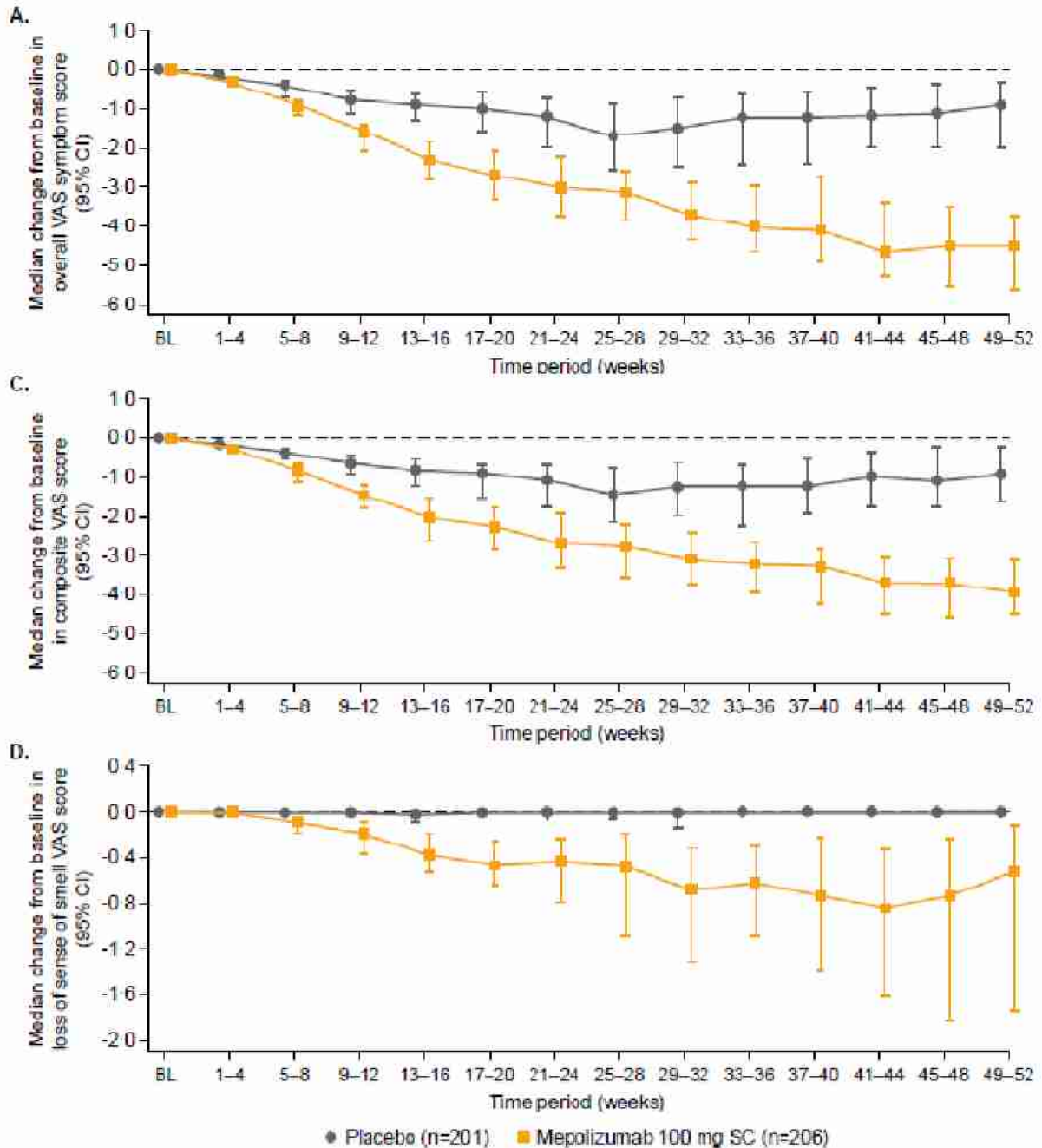
- **objawów ogólnych choroby** (różnica w medianach równa -3,18; 95%CI: -4,10; -2,26; p=0,0032),
- **złożonych wyników dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu** (różnica w medianach równa -2,68; 95%CI: -3,44; -1,91; p=0,020),
- **wyników dla utraty węchu** (różnica w medianach równa -0,37; 95%CI: -0,65; -0,08; p=0,020)

w grupie pacjentów leczonych mepolizumabem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (Tab. 15; Ryc. 5).

Tab. 15 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS.

Okres obserwacji [tyg]	Mepolizumab			Placebo			Różnica w medianach (95% CI), p-value*
	Mediana zmiany	IQR	N	Mediana zmiany	IQR	N	
Objawy ogólne							
49 - 52	-4,48	-10,00; 1,62	206	-0,90	-9,11; 1,19	201	-3,18 (-4,10; -2,26); p=0,0032
Wyniki złożone**							
49 - 52	-3,96	-9,93; 1,37		-0,89	-9,29; 2,90		-2,68 (-3,44; -1,91); p=0,020
Utrata węchu							
49 - 52	-0,53	-10,00; 1,27		0,00	-9,97; 1,94		-0,37 (-0,65; -0,08); p=0,020
<p>*skorygowana różnica w medianach; regresja kwantylowa ze współzmiennymi dotyczącymi grupy leczonej, regionu geograficznego, wyniku wyjściowego i wyjściowej liczby eozynofili w krwi; wartość p na podstawie testu sumy rang Wilcoxona.</p> <p>**wyniki złożone dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu.</p> <p>CI (ang. <i>confidence interval</i>) - przedział ufności; IQR (ang. ang. <i>interquartile range</i>) - rozstęp międzykwartylowy;</p>							

Ryc. 5 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: mediana zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS dla objawów ogólnych (A), wyniku złożonego dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu (C), utraty węchu (D) (Han 2021, suplement).



Pacjentom, u których wykonano operację nosa, pacjentom bez operacji nosa, którzy wycofali się z badania oraz pacjentom, dla których brakowało danych przed wizytą lub ściśle określonym przedziałem czasu, przypisano najgorszy obserwowany wynik odnotowany odpowiednio przed operacją, przed wycofaniem z badania oraz przed brakującą wizytą.

4.1.1.5 Antybiotykoterapia

W Badaniu SYNAPSE analizowano odsetek pacjentów wymagających antybiotykoterapii w czasie 52 tyg. trwania badania.

W grupie pacjentów leczonych mepolizumabem w porównaniu do placebo, mniejszy odsetek chorych wymagał podania ≥ 1 kursu antybiotykoterapii (odpowiednio 40,8% vs 49,8%). Ponad 59% pacjentów przyjmujących mepolizumab nie stosowało antybiotyków w porównaniu do 50,2% pacjentów przyjmujących placebo w trakcie 52 tyg. trwania badania. **Odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko przyjmowania 2 kursów antybiotyków u pacjentów leczonych mepolizumabem w porównaniu do placebo** (RR=0,55; 95%CI: 0,32; 0,95; p=0,031). Raportowane wartości p-value dla 0 kursów i ≥ 1 kursu antybiotykoterapii były zbliżone do wartości p<0,05 świadczącej o istotności statystycznej (odpowiednio RR=1,18; 95%CI: 0,99; 1,41; p=0,071 i RR=0,82; 95%CI: 0,66; 1,02; p=0,070) (Tab. 16).

Tab. 16. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: liczba kursów antybiotykoterapii.

Liczba kursów	Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
0 kursów	122	206	59,2	101	201	50,2	1,18 (0,99; 1,41) p=0,071	0,09 (-0,01; 0,19) p=0,068	-
≥ 1 kurs	84	206	40,8	100	201	49,8	0,82 (0,66; 1,02) p=0,070	-0,09 (-0,19; 0,01) p=0,068	-
1 kurs	54	206	26,2	54	201	26,9	0,98 (0,71; 1,35) p=0,882	-0,01 (-0,09; 0,08) p=0,882	-
2 kursy	18	206	8,7	32	201	15,9	0,55 (0,32; 0,95) p=0,031	-0,07 (-0,14; -0,01) p=0,027	13,92 NNH (7,38; 121,63) NNH
3 kursy	8	206	3,9	6	201	3,0	1,30 (0,46; 3,68) p=0,620	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,618	-
4 kursy	2	206	1,0	1	201	0,5	1,95 (0,18; 21,35) p=0,584	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,575	-
5 kursów	2	206	1,0	4	201	2,0	0,49 (0,09; 2,63) p=0,404	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,395	-
6 kursów	0	206	0,0	3	201	1,5	0,14 (0,01; 2,68) p=0,192	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,128	-

CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; NNT (ang. *numer needed to treat*) - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy; RD (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka; RR (ang. *relative risk*) - ryzyko względne;

4.1.1.6 Szczytowy przepływ wdechowy przez nos (PnIF)

W badaniu SYNAPSE raportowano zmianę wyniku w 52 tyg. leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej w szczytowym przepływie wdechowym przez nos (ang. *peak nasal inspiratory flow*, PnIF).

PnIF jest nieinwazyjną, łatwą do wykonania metodą powszechnie stosowaną do oceny drożności nosa. Jest to fizjologiczna miara wskazująca szczytowy przepływ powietrza przez

nos w litrach na minutę osiągnięty podczas maksymalnego wymuszonego wdechu wykonanego przez nos (Chandra 2009).

Wykazano istotną statystycznie poprawę w szczytowym przepływie wdechowym przez nos w grupie mepolizumabu w porównaniu z grupą placebo (różnica w medianach wynosiła 21,3; 95%CI: 9,24; 33,36; p=0,0006) (Tab. 17).

Tab. 17. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w szczytowym przepływie wdechowym przez nos (PnIF).

Okres obserwacji [tyg]	Mepolizumab			Placebo			Różnica w medianach (95% CI), p-value*
	Mediana zmiany	IQR	N	Mediana zmiany	IQR	N	
52	30,0	0,0; 60,0	206	0,0	-20,0; 50,0	201	21,3 (9,24; 33,36); p=0,0006

*regresja kwantylowa ze współzmiennymi dotyczącymi grupy leczonej, regionu geograficznego, wyniku wyjściowego i wyjściowej liczby eozynofiliów we krwi; wartość p na podstawie testu sumy rang Wilcozona.
CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; IQR (ang. *interquartile range*) - rozstęp międzykwartylowy.

4.1.1.7 Test identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT)

W badaniu SYNAPSE raportowano zmianę wyniku w 52 tyg. leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej w wyniku testu identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (ang. *University of Pennsylvania Smell Identification Test*, UPSIT).

Test identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT) to dostępny na rynku test do identyfikacji zapachu w celu sprawdzenia funkcji układu węchowego danej osoby.

Raportowana w 52 tyg. zmiana wyniku w teście UPSIT, w porównaniu do wartości wyjściowej, nie była istotna statystycznie pomiędzy badanymi grupami (różnica w medianach wynosiła 0,40; 95%CI: -1,49; 2,28; p=0,30) (Tab. 18).

Tab. 18. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w teście identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT).

Okres obserwacji [tyg.]	Mepolizumab			Placebo			Różnica w medianach (95% CI), p-value*
	Mediana zmiany	IQR	N	Mediana zmiany	IQR	N	
52	0,0	-3,0; 7,0	54	0,0	-3,0; 0,0	54	0,40 (-1,49; 2,28); p=0,30

*regresja kwantylowa ze współzmiennymi dotyczącymi grupy leczonej, regionu geograficznego, wyniku wyjściowego i wyjściowej liczby eozynofiliów we krwi; wartość p na podstawie testu sumy rang Wilcozona.
CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; IQR (ang. *interquartile range*) - rozstęp międzykwartylowy.

4.1.1.8 Liczba eozynofiliów we krwi

Podczas 52 tyg. obserwacji w badaniu SYNAPSE, analizie poddano bezwzględną liczbę eozynofiliów we krwi obwodowej (analizowaną od wartości wyjściowej do 52 tygodnia) u pacjentów, którzy byli leczeni mepolizumabem lub placebo.

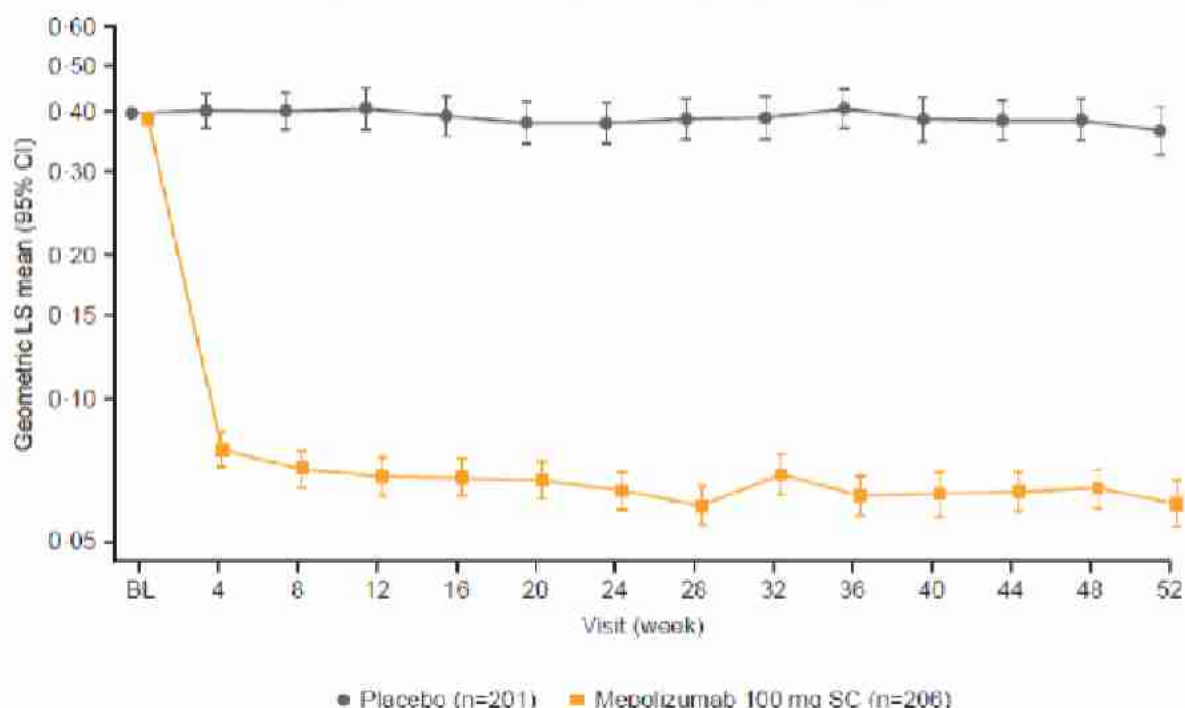
Stosowanie mepolizumabu w porównaniu do placebo wpłynęło na redukcję średniej liczby eozynofiliów we krwi obwodowej w 52 tyg. leczenia (MD=-0,35) (Tab. 19, Ryc. 6).

Tab. 19 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej liczby eozynofiliów we krwi.

Okres obserwacji [tyg.]	Mepolizumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia*	SD	N	Średnia*	SD	N	
52	0,08	b.d.	206	0,43	b.d.	201	-0,35

*średnia geometryczna najmniejszych kwadratów;
b.d. - brak danych; CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; SD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe.

Ryc. 6 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: średnia liczba eozynofiliów we krwi (Han 2021, suplement).



4.1.2 Jakość życia

4.1.2.1 Zmiana wyniku w skali SNOT-22

W badaniu SYNAPSE, jakość życia związaną ze zdrowiem oceniono za pomocą specyficznego dla jednostki chorobowej kwestionariusza SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*). Kwestionariusz był wypełniany przez pacjentów podczas każdej wizyty kontrolnej odbywającej się co 4 tygodnie.

Stosowanie mepolizumabu w porównaniu do placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku w skali SNOT-22 w 52 tyg. terapii (różnica w medianach wynosiła -16,49; 95%CI: -23,57; -9,42; $p=0,0032$) (Tab. 20).

W przypadku braku wykonanej wśród pacjentów operacji, ponad 73% chorych leczonych mepolizumabem uzyskało $\geq 8,9$ pkt. poprawę wyniku w skali SNOT-22 w porównaniu do 53,5% pacjentów przyjmujących placebo. Terapia mepolizumabem wiązała się z istotną

statystycznie poprawą wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ punktów w przypadku braku operacji (RR=1,37; 95%CI: 1,17; 1,59; p=0,000) (Tab. 21).

Tab. 20. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali SNOT-22 w 52 tygodniu.

Mepolizumab			Placebo			Różnica w medianach (95% CI), p-value*
Mediana zmiany	IQR	N	Mediana zmiany	IQR	N	
-30,0	-93,0; 42,0	205	-14,0	-86,0; 38,0	198	-16,49 (-23,57; -9,42)**; p=0,0032***

*wyniki pochodzą z publikacji Han 2021;
 **skorygowana różnica w medianach; regresja kwantylowa ze współzmiennymi dotyczącymi grupy leczonej, regionu geograficznego, wyniku wyjściowego i wyjściowej liczby eozynofili w krwi;
 ***wartość p na podstawie testu sumy rang Wilcoxona;
 CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; IQR (ang. *interquartile range*) - rozstęp międzykwartyłowy.

Tab. 21. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: poprawa wyniku o $\geq 8,9$ punktów w skali SNOT-22 w przypadku braku operacji.

Skala SNOT-22	Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
	n	N*	%	n	N*	%			
Poprawa wyniku o $\geq 8,9$ pkt.	150	205	73,2	106	198	53,5	1,37 (1,17; 1,59) p=0,000	0,20 (0,10; 0,29) p=0,000	5,09 NNT (3,47; 9,60) NNT

*do analizy nie włączono jednego pacjenta leczonego mepolizumabem i trzech pacjentów otrzymujących placebo, u których brakowało wyjściowego wyniku.
 CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; NNT (ang. *numer needed to treat*) - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy; RD (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka; RR (ang. *relative risk*) - ryzyko względne.

4.1.3 Bezpieczeństwo mepolizumabu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Poniżej zestawiono porównanie bezpieczeństwa mepolizumabu z placebo z badania SYNAPSE, dotyczące dawkowania zarejestrowanego przez EMA do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP) w dawce 100 mg w podaniu podskórnym raz na cztery tygodnie (ChPL Nucala®).

W opracowaniu przedstawiono liczbę zgonów, zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE), ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAE) oraz reakcje ogólnoustrojowe i w miejscu podania (ang. *systemic and local injection site reactions*). Wyniki bezpieczeństwa terapii przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) zdefiniowanej jako wszyscy losowo przydzieleni pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, którzy byli analizowani według otrzymanego leczenia (MEPO/PLC).

4.1.3.1 Zgony

W badaniu SYNAPSE, w ciągu 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia odnotowano 1 zgon w grupie pacjentów otrzymujących placebo (Tab. 22). Przyczyną zgonu był zawał mięśnia sercowego,

który wystąpił 99 dni po podaniu pacjentowi ostatniej dawki. Zgon ten nie został uznany za związany z leczeniem.

Tab. 22. Porównanie bezpieczeństwa mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zgony.

Zdarzenie niepożądane	Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	0	206	0,0	1	201	0,5	0,33 (0,01; 7,94) p=0,491	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,473	-
<small>CI (ang. <i>confidence interval</i>) - przedział ufności; NNH (ang. <i>numer needed to harm</i>) - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; RD (ang. <i>risk difference</i>) - różnica ryzyka; RR (ang. <i>relative risk</i>) - ryzyko względne.</small>									

4.1.3.2 Zdarzenia niepożądane

W Tab. 23 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE), które uszeregowano od najwyższej częstości występowania w grupie mepolizumabu.

W ciągu 52 tyg. trwania badania, u zbliżonego odsetka pacjentów leczonych zarówno mepolizumabem, jak i placebo, odnotowano wystąpienie:

- zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (82,0% vs 83,6%),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (1,9% vs 2,0%),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania (0,0% vs 0,5%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały u 14,6% pacjentów leczonych mepolizumabem w porównaniu do 9,5% chorych otrzymujących placebo.

Leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem zapalenia zatok (RR=0,44; 95%CI: 0,22; 0,91; p=0,027) i astmy (RR=0,22; 95%CI: 0,07; 0,63; p=0,005).

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą mepolizumabu, a placebo.

Tab. 23. Porównanie bezpieczeństwa mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Wszystkie zdarzenia niepożądane									
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia	169	206	82,0	168	201	83,6	0,98 (0,90; 1,07) p=0,680	-0,02 (-0,09; 0,06) p=0,680	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	30	206	14,6	19	201	9,5	1,54 (0,90; 2,65) p=0,117	0,05 (-0,01; 0,11) p=0,111	-

Zdarzenie niepożądane	Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	4	206	1,9	4	201	2,0	0,98 (0,25; 3,85) p=0,972	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,972	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania	0	206	0,0	1	201	0,5	0,33 (0,01; 7,94) p=0,491	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,473	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane*									
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	52	206	25,2	46	201	22,9	1,10 (0,78; 1,56) p=0,579	0,02 (-0,06; 0,11) p=0,578	-
Ból głowy	37	206	18,0	44	201	21,9	0,82 (0,55; 1,21) p=0,322	-0,04 (-0,12; 0,04) p=0,321	-
Krwawienie z nosa	17	206	8,3	18	201	9,0	0,92 (0,49; 1,74) p=0,800	-0,01 (-0,06; 0,05) p=0,800	-
Ból jamy ustnej i gardła	16	206	7,8	10	201	5,0	1,56 (0,73; 3,36) p=0,254	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,248	-
Ból pleców	15	206	7,3	14	201	7,0	1,05 (0,52; 2,11) p=0,901	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,901	-
Ostre zapalenie zatok	13	206	6,3	13	201	6,5	0,98 (0,46; 2,05) p=0,948	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,948	-
Bóle stawów	13	206	6,3	5	201	2,5	2,54 (0,92; 6,99) p=0,072	0,04 (0,00; 0,08) p=0,058	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	12	206	5,8	14	201	7,0	0,84 (0,40; 1,76) p=0,639	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,638	-
Zapalenie zatok	10	206	4,9	22	201	10,9	0,44 (0,22; 0,91) p=0,027	-0,06 (-0,11; -0,01) p=0,022	16,42 NNH (8,84; 114,75) NNH
Zapalenie oskrzeli	10	206	4,9	13	201	6,5	0,75 (0,34; 1,67) p=0,483	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,481	-
Polipy nosa	8	206	3,9	16	201	8,0	0,49 (0,21; 1,11) p=0,089	-0,04 (-0,09; 0,01) p=0,081	-
Kaszel	7	206	3,4	13	201	6,5	0,53 (0,21; 1,29) p=0,160	-0,03 (-0,07; 0,01) p=0,153	-
Zapalenie ucha środkowego	5	206	2,4	10	201	5,0	0,49 (0,17; 1,40) p=0,183	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,173	-
Astma	4	206	1,9	18	201	9,0	0,22 (0,07; 0,63) p=0,005	-0,07 (-0,11; -0,03) p=0,002	14,26 NNH (8,78; 37,89) NNH
*zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów w dowolnej grupie terapeutycznej. CI (ang. <i>confidence interval</i>) - przedział ufności; NNH (ang. <i>numer needed to harm</i>) - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; RD (ang. <i>risk difference</i>) - różnica ryzyka; RR (ang. <i>relative risk</i>) - ryzyko względne.									

4.1.3.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W Tab. 24. zestawiono częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAE), które uszeregowano od najwyższej częstości występowania w grupie mepolizumabu.

Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia odnotowano u 5,8% pacjentów (12/206) w grupie leczonej mepolizumabem i u 6,5% pacjentów w grupie z placebo (13/201). W grupie pacjentów leczonych mepolizumabem nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wśród chorych przyjmujących placebo, SAE związane z leczeniem wystąpiły u jednego pacjenta.

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą mepolizumabu, a placebo.

Tab. 24. Porównanie bezpieczeństwa mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia	12	206	5,8	13	201	6,5	0,90 (0,42; 1,93) p=0,787	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,787	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0	206	0,0	1	201	0,5	0,33 (0,01; 7,94) p=0,491	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,473	-

CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; NNH (ang. *number needed to harm*) - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; RD (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka; RR (ang. *relative risk*) - ryzyko względne.

4.1.3.4 Reakcje ogólnoustrojowe i w miejscu podania

W Tab. 25. zestawiono częstość występowania reakcji ogólnoustrojowych i w miejscu podania (ang. *systemic and local injection site reactions*), które uszeregowano od najwyższej częstości występowania w grupie mepolizumabu.

Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia odnotowano u 2,4% pacjentów leczonych mepolizumabem i 1,0% pacjentów otrzymujących placebo. Reakcje ogólnoustrojowe wystąpiły u zbliżonego odsetka pacjentów otrzymujących mepolizumab i placebo (odpowiednio u 1,0% vs 0,5%). Anafilaksja nie wystąpiła u żadnego z pacjentów biorących udział w badaniu.

W przypadku reakcji ogólnoustrojowych i w miejscu podania nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą mepolizumabu, a placebo.

Tab. 25. Porównanie bezpieczeństwa mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: reakcje ogólnoustrojowe i w miejscu podania.

Zdarzenie niepożądane	Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Miejscowa reakcja w miejscu wstrzyknięcia	5	206	2,4	2	201	1,0	2,44 (0,48; 12,43) p=0,283	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,263	-

Zdarzenie niepożądane	Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Reakcja ogólnoustrojowa	2	206	1,0	1	201	0,5	1,95 (0,18; 21,35) p=0,584	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,575	-

CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; NNH (ang. *numer needed to harm*) - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; RD (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka; RR (ang. *relative risk*) - ryzyko względne.

4.2 Okres obserwacji 76 tygodni

Poniżej przedstawiono wyniki obserwacji długoterminowych pochodzące z badania SYNAPSE. Okres obserwacji został wydłużony o 24 tygodnie w porównaniu do podstawowego czasu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie. Celem badania była ocena, czy korzyści kliniczne wynikające ze stosowania mepolizumabu mogą być utrzymane po zakończeniu 52-tygodniowego czasu leczenia.

Pacjenci, którzy rozpoczęli wydłużony okres obserwacji kontynuowali leczenie z zastosowaniem terapii standardowej. Spośród 189 pacjentów leczonych mepolizumabem oraz 184 chorych otrzymujących placebo, którzy ukończyli 52-tyg. okres obserwacji, do wydłużonej fazy badania zakwalifikowano odpowiednio 69 pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem i 65 otrzymujących wcześniej placebo.

4.2.1 Utrzymanie skuteczności leczenia

4.2.1.1 Zmiana wyniku w skali NPS i skali VAS

W celu oceny trwałości skuteczności leczenia mepolizumabem, przeanalizowano punkt końcowy dotyczący zmiany, w stosunku do wartości, wyniku zarówno w skali NPS w 76 tyg. (ang. *nasal polyps score*), jak i wyniku w skali VAS (ang. *visual analog scale*) niedrożności nosa pomiędzy 73, a 76 tygodniem.

Podczas wydłużonego okresu obserwacji skuteczność leczenia mepolizumabem została utrzymana w zakresie poprawy wyniku osiąganego w skali NPS i skali VAS.

Istotna statystycznie poprawa wyniku w skali NPS była większa wśród pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo, zarówno dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do 76-tyg. okresu obserwacji (MD=-1,10; 95%CI: -1,70; -0,50; p=0,0005), jak i w subpopulacji pacjentów, u których nie wykonano operacji nosa podczas podstawowej fazy badania (MD=-0,90; 95%CI: -1,54; -0,26; p=0,0067) oraz w subpopulacji pacjentów, którzy nie stosowali kortykosteroidów ogólnoustrojowych podczas podstawowej fazy badania (MD=-1,20; 95%CI: -1,84; -0,56; p=0,0003) (Tab. 26, Ryc. 7).

Po zaprzestaniu terapii, pacjenci leczeni wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo, doświadczali mniejszej niedrożności nosa niż na początku leczenia. Istotną statystycznie różnicę w wyniku w skali VAS raportowano dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (MD=-1,40; 95%CI: -2,57; -0,23; p=0,0202). W subpopulacjach pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem odnotowano mniejszą niedrożność nosa w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, jednak odnotowane wyniki nie były istotne statystycznie (Tab. 26, Ryc. 8).

Po 24 tyg. od zaprzestania terapii mepolizumabem, wcześniejsze leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo, wiązało się z istotnym statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania ≥ 1 pkt. poprawy wyniku w skali NPS (RR=2,15; 95%CI: 1,38; 3,33; p=0,001) (Tab. 27).

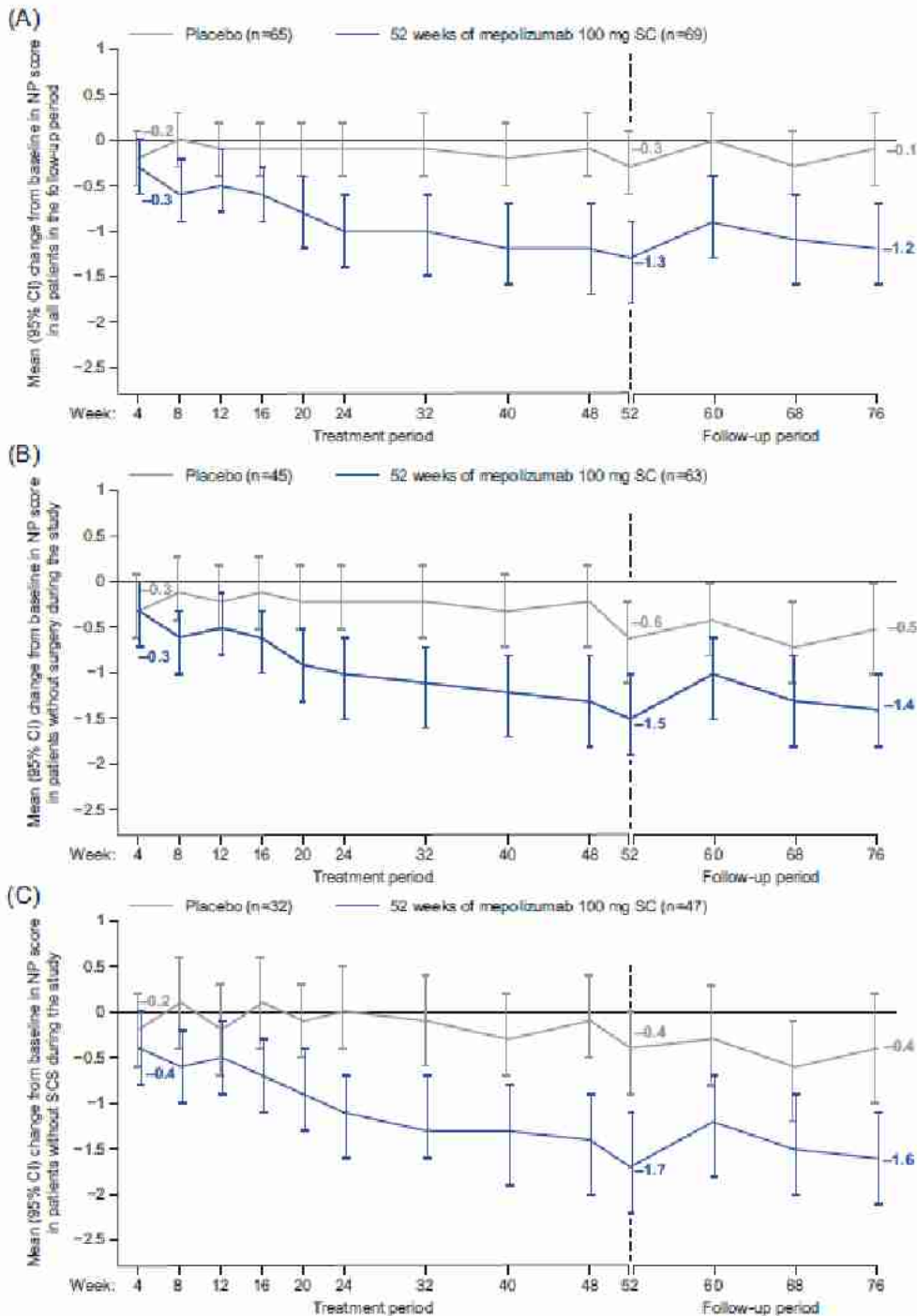
Tab. 26 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali NPS i skali VAS niedrożności nosa.

Okres obserwacji [tyg.]	Mepolizumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	95% CI	N	Średnia zmiana	95% CI	N	
Skala NPS							
Wszyscy pacjenci							
76	-1,2	-1,6; -0,7	69	-0,1	-0,5; 0,3	65	-1,10 (-1,70; -0,50); p=0,0005
Pacjenci bez operacji podczas badania							
76	-1,4	-1,8; -1,0	63	-0,5	-1,0; 0,0	45	-0,90 (-1,54; -0,26); p=0,0067
Pacjenci, którzy nie stosowali SCS podczas badania							
76	-1,6	-2,1; -1,1	47	-0,4	-1,0; 0,2	32	-1,20 (-1,84; -0,56); p=0,0003
Skala VAS							
Wszyscy pacjenci							
73 - 76	-4,0	-4,8; -3,2	69	-2,6	-3,4; -1,7	65	-1,40 (-2,57; -0,23); p=0,0202
Pacjenci bez operacji podczas badania							
73 - 76	-4,4	-5,2; -3,6	63	-3,9	-4,8; -2,9	45	-0,50 (-1,74; 0,74); p=0,4314
Pacjenci, którzy nie stosowali SCS podczas badania							
73 - 76	-4,7	-5,7; -3,8	47	-3,7	-4,9; -2,5	32	-1,00 (-2,53; 0,53); p=0,2025
CI (ang. <i>confidence interval</i>) - przedział ufności; MD (ang. <i>mean difference</i>) - średnia różnica; NPS (ang. <i>nasal polyps score</i>) - skala służąca do oceny polipów nosa; SCS (ang. <i>systemic corticosteroids</i>) - kortykosteroidy ogólnoustrojowe; VAS (ang. <i>visual analog scale</i>) - wizualna skala analogowa.							

Tab. 27 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: odsetek pacjentów, u których odnotowano zmianę wyniku w skali NPS i skali VAS niedrożności nosa.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
		n	N	%	n	N	%			
Skala NPS										
Poprawa ≥ 1 pkt.	76	41	69	59,4	18	65	27,7	2,15 (1,38; 3,33) p=0,001	0,32 (0,16; 0,48) p=0,000	3,15 NNT (2,10; 6,32) NNT
Skala VAS										
Poprawa ≥ 3 pkt.	73 - 76	37	69	53,6	27	65	41,5	1,29 (0,90; 1,85) p=0,167	0,12 (-0,05; 0,29) p=0,158	-
CI (ang. <i>confidence interval</i>) - przedział ufności; NNT (ang. <i>number needed to treat</i>) - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy; NPS (ang. <i>nasal polyps score</i>) - skala służąca do oceny polipów nosa; RD (ang. <i>risk difference</i>) - różnica ryzyka; RR (ang. <i>relative risk</i>) - ryzyko względne; VAS (ang. <i>visual analog scale</i>) - wizualna skala analogowa.										

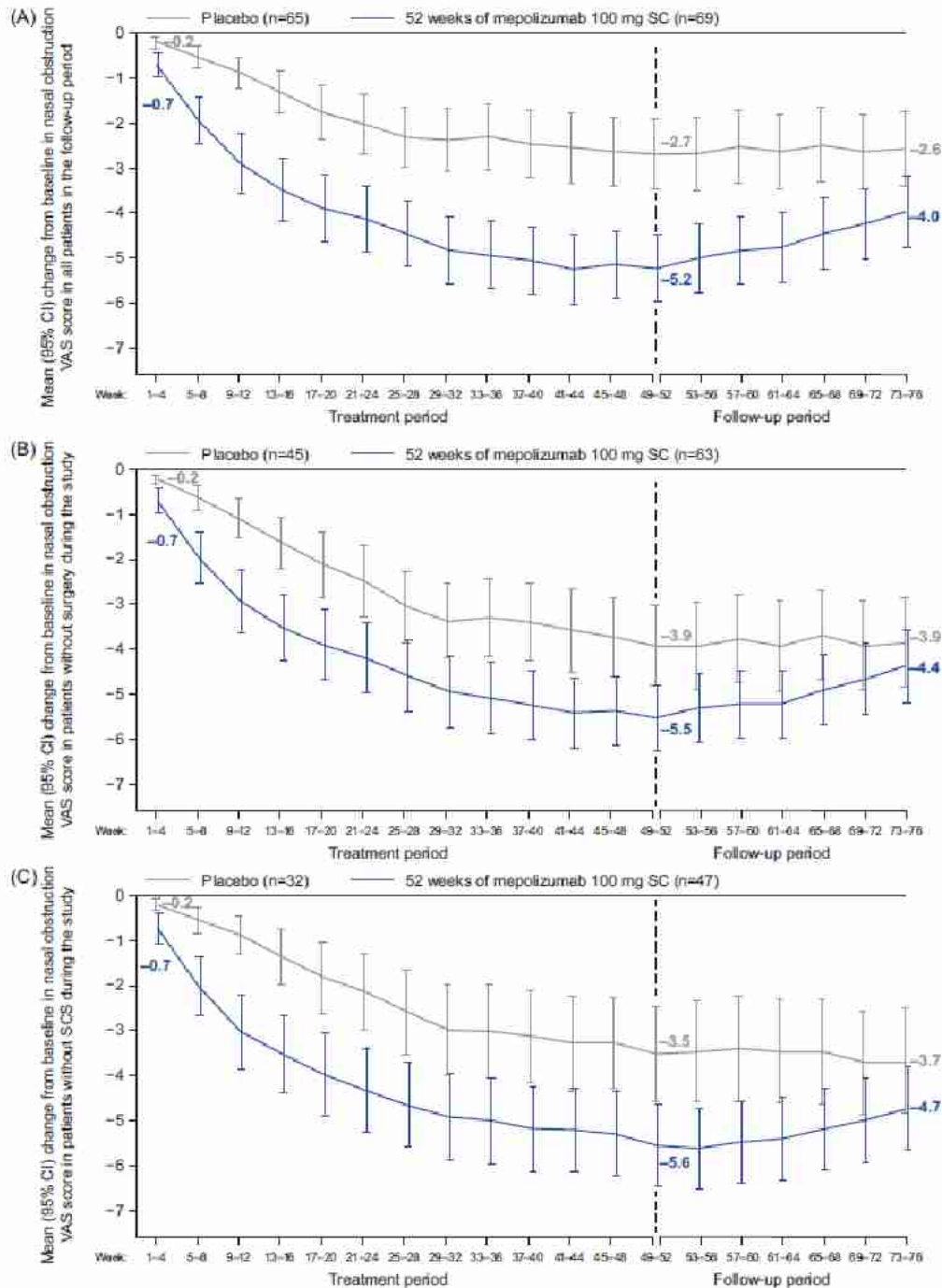
Ryc. 7 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali NPS w populacji wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (A), chorych bez operacji* (B) oraz pacjentów, którzy nie otrzymywali kortykosteroidów ogólnoustrojowych** (C) w trakcie trwania badania.



*subpopulacja pacjentów, u których nie wykonano operacji zatok podczas trwania badania (placebo: N = 45, mepolizumab: N = 63);

**subpopulacja pacjentów nieleczonych kortykosteroidami ogólnoustrojowymi z powodu polipów nosa podczas trwania badania (placebo: N = 32, mepolizumab: N = 47).

Ryc. 8 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS niedrożności nosa w populacji wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (A), chorych bez operacji* (B) oraz pacjentów, którzy nie otrzymywali kortykosteroidów ogólnoustrojowych** (C) w trakcie trwania badania.



*subpopulacja pacjentów, u których nie wykonano operacji zatok podczas trwania badania (placebo: N = 45, mepolizumab: N = 63);

**subpopulacja pacjentów nieleczonych kortykosteroidami ogólnoustrojowymi z powodu polipów nosa podczas trwania badania (placebo: N = 32, mepolizumab: N = 47).

4.2.1.2 Wykonanie pierwszej operacji nosa

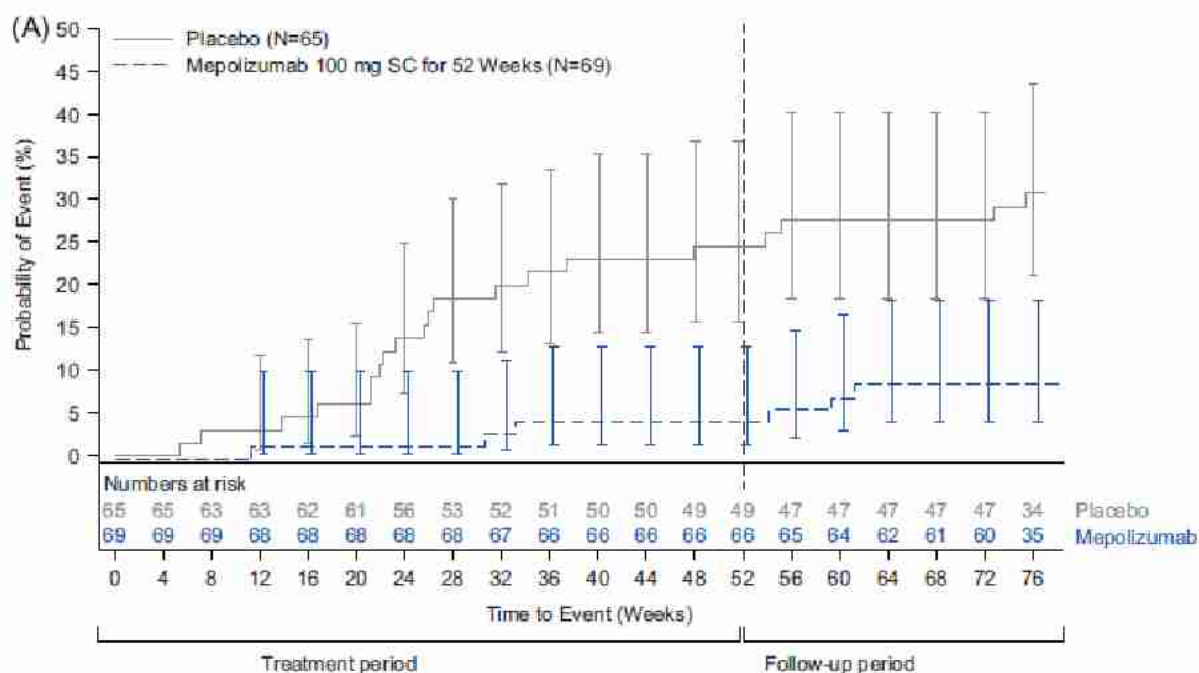
W wydłużonym okresie obserwacji badania SYNAPSE, czas do pierwszej operacji nosa stanowił drugorzędowy punkt końcowy, oceniany od początku badania do 76 tygodnia.

Pomimo zaprzestania terapii mepolizumabem, prawdopodobieństwo wykonania operacji w 76 tyg. trwania badania było niższe w populacji pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem w porównaniu do otrzymujących placebo (9% vs 31%) (Tab. 28, Ryc. 9).

Tab. 28 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: operacje nosa.

Parametr	SYNAPSE	
	Mepolizumab (N=69)	Placebo (N=65)
Okres obserwacji, tyg.	76	
Prawdopodobieństwo wykonania operacji	9,0	31,0

Ryc. 9 Analiza czasu do pierwszej operacji nosa w populacji pacjentów z CRSwNP podczas wydłużonego okresu obserwacji w badaniu SYNAPSE (Desrosiers 2023).

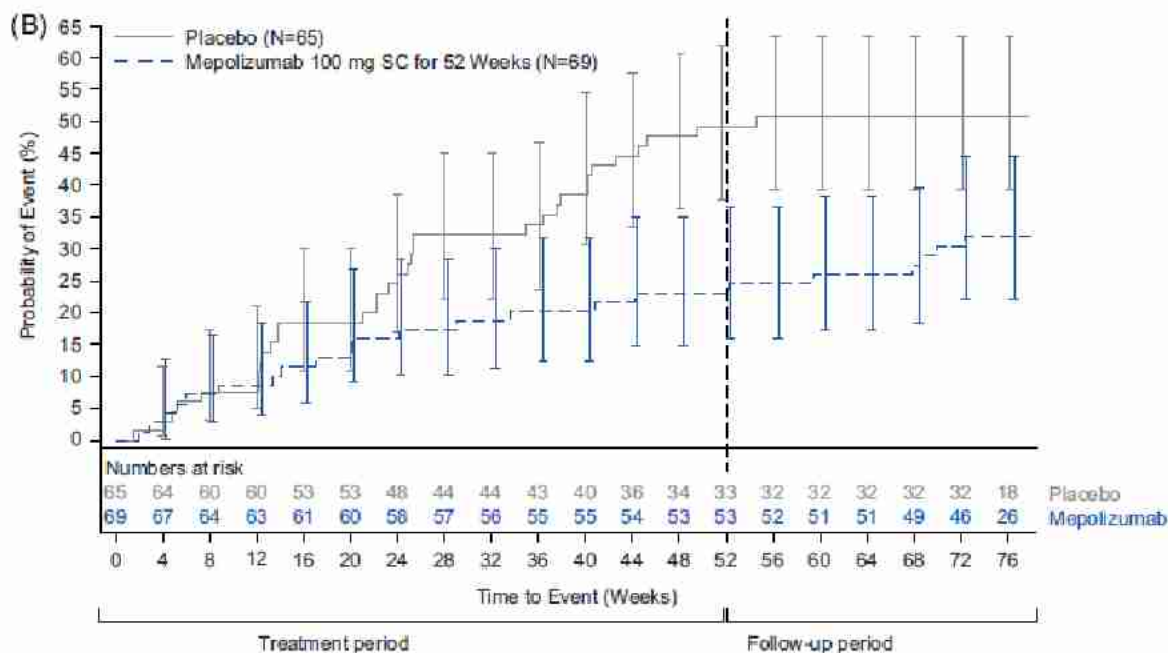


4.2.1.3 Leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi

W ramach przeprowadzonej analizy post-hoc oceniono prawdopodobieństwo konieczności zastosowania terapii kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.

Pomimo zaprzestania terapii mepolizumabem, prawdopodobieństwo konieczności wprowadzenia terapii kortykosteroidami ogólnoustrojowymi było niższe w populacji pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo (30% vs 50%) (Ryc. 10).

Ryc. 10 Analiza czasu do pierwszego kursu kortykosteroidów ogólnoustrojowych w populacji pacjentów z CRSwNP podczas wydłużonego okresu obserwacji w badaniu SYNAPSE (Desrosiers 2023).



4.2.1.4 Zmiana wyniku w skali VAS objawów ogólnych

Stopień nasilenia objawów ogólnych choroby oceniono w ramach drugorzędowego punktu końcowego w ciągu 73 - 76 tyg. obserwacji.

Podczas wydłużonego okresu obserwacji skuteczność leczenia mepolizumabem została utrzymana w zakresie wyniku osiąganego w skali VAS.

Po zaprzestaniu terapii, pacjenci leczeni wcześniej mepolizumabem doświadczali mniejszych objawów ogólnych choroby niż na początku leczenia. Istotną statystycznie różnicę w wyniku w skali VAS ogólnych objawów choroby raportowano dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (MD=-1,70; 95%CI: -2,87; -0,53; p=0,0051). W subpopulacjach pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem odnotowano mniejszą niedrożność nosa w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, jednak odnotowane wyniki nie były istotne statystycznie (Tab. 29, Ryc. 11).

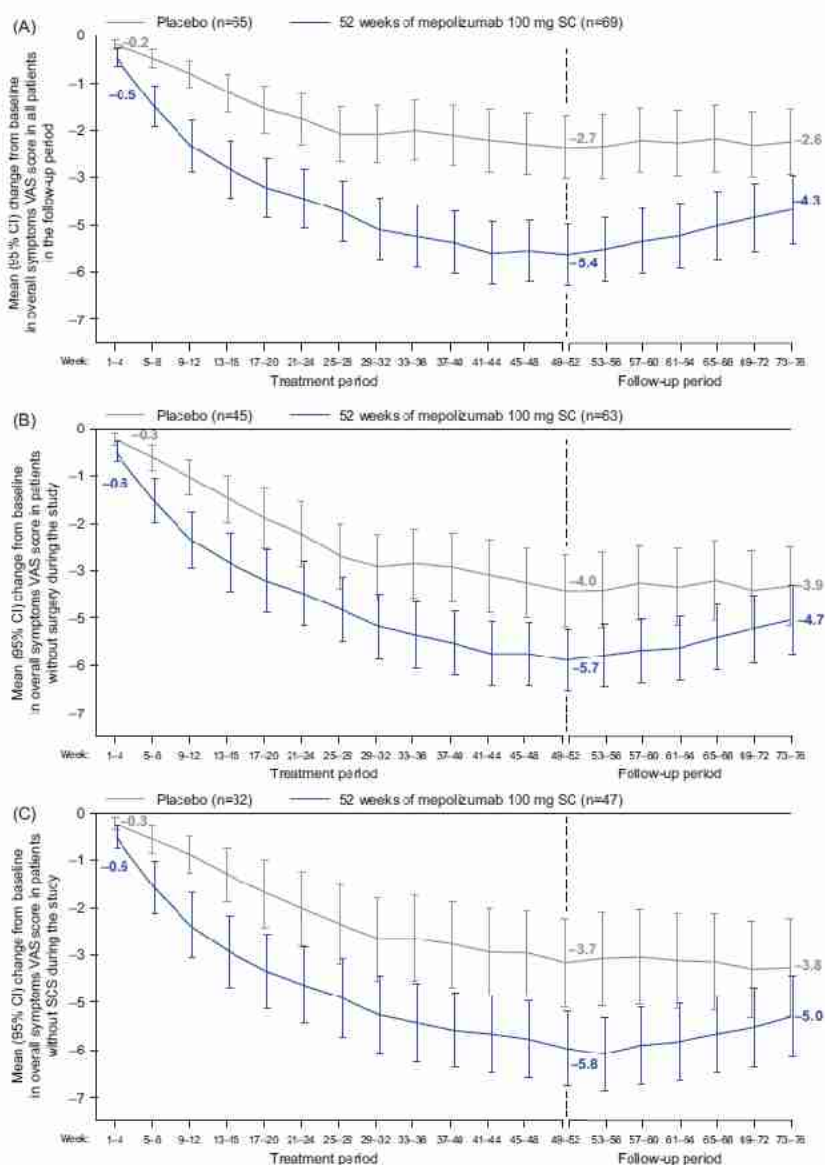
Tab. 29 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS ogólnych objawów choroby.

Okres obserwacji [tyg.]	Mepolizumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	95%CI	N	Średnia zmiana	95%CI	N	
Wszyscy pacjenci							
73 - 76	-4,3	-5,11; -3,4	69	-2,6	-3,4; -1,8	65	-1,70 (-2,87; -0,53); p=0,0051
Pacjenci bez operacji podczas badania							
73 - 76	-4,7	-5,5; -3,9	63	-3,9	-4,8; -2,9	45	-0,80 (-2,04; 0,44); p=0,2090
Pacjenci, którzy nie stosowali SCS podczas badania							

Okres obserwacji [tyg.]	Mepolizumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	95%CI	N	Średnia zmiana	95%CI	N	
73 - 76	-5,0	-6,0; -4,0	47	-3,8	-5,0; -2,6	32	-1,20 (-2,76; 0,36); p=0,1345

CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; MD (ang. *mean difference*) - średnia różnica.

Ryc. 11 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS ogólnych objawów choroby w populacji wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (A), chorych bez operacji* (B) oraz pacjentów, którzy nie otrzymywali kortykosteroidów ogólnoustrojowych** (C) w trakcie trwania badania.



*subpopulacja pacjentów, u których nie wykonano operacji nosa podczas trwania badania (placebo: N = 45, mepolizumab: N = 63);

**subpopulacja pacjentów nieleczonych kortykosteroidami ogólnoustrojowymi z powodu polipów nosa podczas trwania badania (placebo: N = 32, mepolizumab: N = 47).

4.2.1.5 Liczba eozynofiliów we krwi

Podczas obserwacji długoterminowych w badaniu SYNAPSE analizie poddano bezwzględną liczbę eozynofiliów we krwi obwodowej (analizowaną od wartości wyjściowej do 76. tygodnia) u pacjentów, którzy byli leczeni mepolizumabem lub placebo.

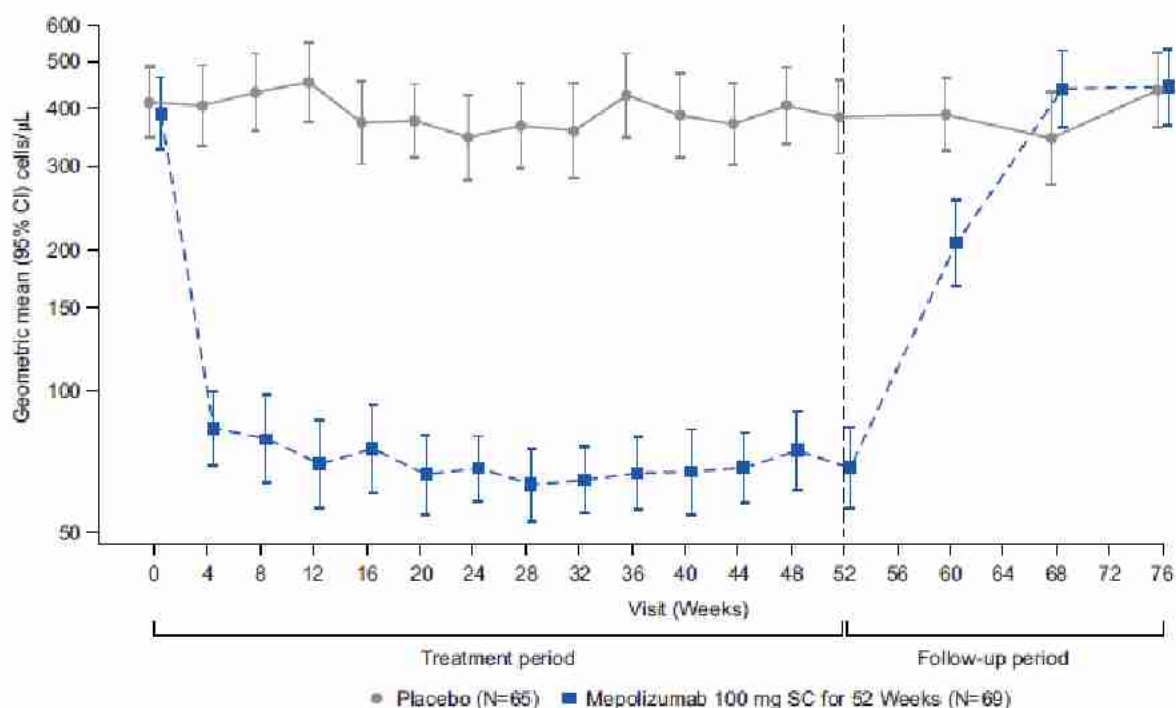
Stosowanie mepolizumabu w porównaniu do placebo wpłynęło na redukcję bezwzględnej liczby eozynofiliów we krwi obwodowej w 52 tyg. leczenia. Po 26 tygodniach od zaprzestania leczenia mepolizumabem, odnotowano powrót bezwzględnej liczby eozynofiliów do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia (Tab. 31, Ryc. 12).

Tab. 30 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: bezwzględna liczba eozynofiliów we krwi obwodowej.

Okres obserwacji [tyg.]	Mepolizumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia [liczba/ μ l]	95%CI	N	Średnia [liczba/ μ l]	95%CI	N	
52	75	b.d.	206	400	b.d.	201	-325
76	440	b.d.	69	435	b.d.	65	5

b.d. - brak danych; CI (ang. *confidence interval*) - przedział ufności; MD (ang. *mean difference*) - średnia różnica.

Ryc. 12 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: bezwzględna liczba eozynofiliów we krwi obwodowej.



4.2.2 Utrzymanie jakości życia

4.2.2.1 Zmiana wyniku w skali SNOT-22

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniono w ramach drugorzędowego punktu końcowego za pomocą specyficznego dla jednostki chorobowej kwestionariusza SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) w ciągu 73 - 76 tyg. obserwacji.

Podczas wydłużonego okresu obserwacji skuteczność leczenia mepolizumabem została utrzymana w zakresie wyniku osiąganego w skali SNOT-22.

Po zakończeniu terapii, pacjenci leczeni wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo, raportowali lepszą jakość życia. Istotną statystycznie różnicę w wyniku w skali SNOT-22 odnotowano dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (MD=-11,80; 95%CI: -20,92; -2,68; p=0,0124). W subpopulacjach pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem odnotowano poprawę wyniku w skali SNOT-22 w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, jednak raportowane wyniki nie były istotne statystycznie (Tab. 31, Ryc. 13).

Ponad 76% pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem uzyskało $\geq 8,9$ pkt. poprawę wyniku w skali SNOT-22 w porównaniu do 53,8% pacjentów przyjmujących placebo. Wcześniejsze leczenie mepolizumabem wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ punktów (RR=1,42; 95%CI: 1,09; 1,84; p=0,008) (Tab. 32).

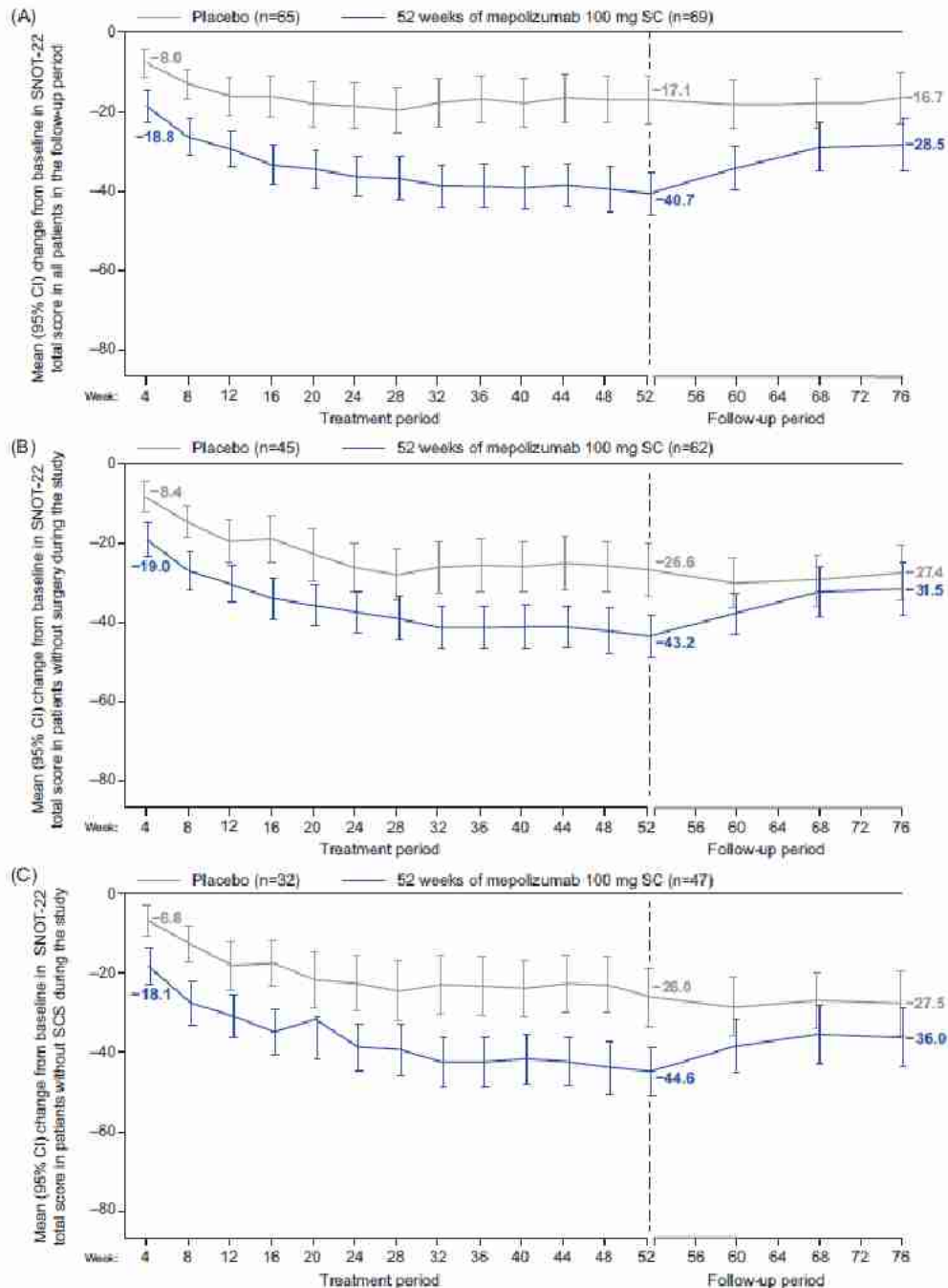
Tab. 31 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana wyniku w skali SNOT-22 w stosunku do wartości wyjściowej.

Okres obserwacji [tyg.]	Mepolizumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	95% CI	N	Średnia zmiana	95% CI	N	
Wszyscy pacjenci							
73 - 76	-28,5	-35,0; -22,0	69	-16,7	-23,1; -10,3	65	-11,80 (-20,92; -2,68); p=0,0124
Pacjenci bez operacji podczas badania							
73 - 76	-31,5	-38,1; -24,8	63	-27,4	-34,4; -20,4	45	-4,10 (-13,76; 5,56); p=0,4067
Pacjenci, którzy nie stosowali SCS podczas badania							
73 - 76	-36,0	-43,5; -28,6	47	-27,5	-35,6; -19,4	32	-8,50 (-19,50; 2,50); p=0,1325
CI (ang. <i>confidence interval</i>) - przedział ufności; MD (ang. <i>mean difference</i>) - średnia różnica.							

Tab. 32 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: poprawa wyniku o $\geq 8,9$ punktów w skali SNOT-22 w 76 tygodniu.

Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
n	N	%	n	N	%			
52	68	76,5	35	65	53,8	1,42 (1,09; 1,84) p=0,008	0,23 (0,07; 0,38) p=0,005	4,42 NNT (2,60; 14,58) NNT
CI (ang. <i>confidence interval</i>) - przedział ufności; NNT (ang. <i>numer needed to treat</i>) - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy; RD (ang. <i>risk difference</i>) - różnica ryzyka; RR (ang. <i>relative risk</i>) - ryzyko względne.								

Ryc. 13 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali SNOT-22 w populacji wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (A), chorych bez operacji* (B) oraz pacjentów, którzy nie otrzymywali kortykosteroidów ogólnoustrojowych** (C) w trakcie trwania badania.



*subpopulacja pacjentów, u których nie wykonano operacji nosa podczas trwania badania (placebo: N = 45, mepolizumab: N = 63);

**subpopulacja pacjentów nieleczonych kortykosteroidami ogólnoustrojowymi z powodu polipów nosa podczas trwania badania (placebo: N = 32, mepolizumab: N = 47).

4.2.3 Utrzymanie bezpieczeństwa leczenia

4.2.3.1 Zdarzenia niepożądane

W celu oceny trwałości bezpieczeństwa leczenia mepolizumabem przeanalizowano punkt końcowy dotyczący zdarzeń niepożądanych (jakiegokolwiek AE oraz AE występujące u > 5% pacjentów).

Profil bezpieczeństwa raportowany w wydłużonym okresie obserwacji badania SYNAPSE był zbliżony w grupie pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem, jak i placebo - nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Ponad 46% pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem i 40% chorych otrzymujących placebo raportowało wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Wśród AE występujących u > 5% pacjentów leczonych zarówno mepolizumabem, jak i placebo odnotowano zapalenie jamy nosowo-gardłowej (odpowiednio 8,7% vs 6,2%) i ból głowy (odpowiednio 7,2% vs 7,7%) (Tab. 28).

Tab. 33. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa oceniane w badaniu SYNAPSE w trakcie 76 tygodni obserwacji.

Zdarzenie niepożądane	Mepolizumab			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	32	69	46,4	26	65	40,0	1,16 (0,78; 1,71) p=0,459	0,06 (-0,10; 0,23) p=0,455	-
AE występujące u > 5% pacjentów									
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	6	69	8,7	4	65	6,2	1,41 (0,42; 4,78) p=0,578	0,03 (-0,06; 0,11) p=0,574	-
Ból głowy	5	69	7,2	5	65	7,7	0,94 (0,29; 3,10) p=0,922	0,00 (-0,09; 0,08) p=0,922	-
CI (ang. <i>confidence interval</i>) - przedział ufności; NNH (ang. <i>numer needed to harm</i>) - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; RD (ang. <i>risk difference</i>) - różnica ryzyka; RR (ang. <i>relative risk</i>) - ryzyko względne.									

5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zidentyfikowano poszerzone dane z zakresu bezpieczeństwa terapii lekiem Nucala®, pochodzące z międzynarodowej oraz europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do 18 września 2023 roku, odnotowano ogółem 7544 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla mepolizumabu. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji kobiet (62,6%) w wieku 18 - 64 lat. Większość raportowanych zdarzeń dotyczyła zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz infekcji i zakażeń. Pozostałe raportowane zdarzenia dotyczyły zmian w wynikach badań, urazów, zatruc oraz powikłań proceduralnych, a także zaburzeń układu nerwowego (Tab. 34) (EudraVigilance).

Tab. 34 Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.09.2023) (EudraVigilance).

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba zgłoszeń
Choroby krwi i układu limfatycznego	302
Choroby serca	507
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	27
Choroby ucha i błędnika	222
Choroby endokrynologiczne	145
Choroby oka	397
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	962
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3 809
Choroby wątroby i dróg żółciowych	93
Choroby układu odpornościowego	680
Infekcje i choroby pasożytnicze	2 323
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 492
Odchylenia w parametrach badań	1 695
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	333

Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 206
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	344
Choroby układu nerwowego	1 474
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	28
Kwestie związane z produktem	156
Choroby psychiczne	1 123
Choroby nerek i układu moczowego	204
Choroby układu rozrodczego i piersi	84
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3 727
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1 256
Zaburzenia społeczne	792
Procedury chirurgiczne i medyczne	599
Choroby naczyniowe	536
ŁĄCZNIE	7 544

5.2 *VigiAccess*

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (*WHO Uppsala Monitoring Centre*) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Nucala®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Zgodnie z danymi do 17 września 2023 roku, odnotowano ogółem 17 959 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla mepolizumabu. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji kobiet (61%) w porównaniu do populacji mężczyzn (27%). Analizując grupy wiekowe, najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano u pacjentów w wieku 45 - 64 lat (24%). Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych odnotowano zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (19%), choroby układu oddechowego, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (14%), klatki piersiowej i śródpiersia (14%) oraz infekcje i choroby pasożytnicze (10%) (Tab. 35) (*VigiAccess*).

Tab. 35 Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 17.09.2023) (*VigiAccess*).

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba zgłoszeń
Choroby krwi i układu limfatycznego	193
Choroby serca	450
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	32
Choroby ucha i błędnika	181
Choroby endokrynologiczne	88

Choroby oka	428
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 364
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	7 064
Choroby wątroby i dróg żółciowych	70
Choroby układu odpornościowego	705
Infekcje i choroby pasożytnicze	3 624
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5 024
Odchylenia w parametrach badań	1 535
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	331
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 074
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	333
Choroby układu nerwowego	2 463
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	31
Kwestie związane z produktem	911
Choroby psychiczne	722
Choroby nerek i układu moczowego	219
Choroby układu rozrodczego i piersi	90
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5 007
Choroby skóry i tkanki podskórnej	2 092
Zaburzenia społeczne	328
Procedury chirurgiczne i medyczne	1 025
Choroby naczyniowe	540

5.3 Inne

Do dnia 22.09.2023 na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie mepolizumabu.

Pozostałe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu Nucala[®] zostały szczegółowo opisane w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2023) na podstawie danych przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Nucala[®] (ChPL Nucala[®]).

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii mepolizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP) w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ 2021). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 18.10.2023, zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie kliniczne mepolizumabu w porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa. Badanie SYNAPSE było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym. Charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. W badaniu porównano skuteczność mepolizumabu podawanego raz na 4 tygodnie w dawce 100 mg sc (N=206) z placebo (N=201). W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie terapię standardową, w skład której wchodził furoinian mometazonu w postaci aerozolu donosowego.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu SYNAPSE były punkty końcowe dotyczące zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku zarówno w skali NPS (ang. *nasal polyps score*), jak i wyniku w skali VAS (ang. *visual analog scale*) niedrożności nosa. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był czas do pierwszej operacji nosa, zdefiniowany jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do momentu przeprowadzenia pierwszej operacji nosa.

Wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych raportowano leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi, zmianę wyniku w skali VAS dla objawów ogólnych choroby, a także złożonego wyniku w skali VAS dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu oraz wyniku w skali VAS dla utraty węchu. Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniono za pomocą specyficznego dla jednostki chorobowej kwestionariusza SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*). Wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych badania SYNAPSE analizowano terapię antybiotykami, zmianę w szczytowym przepływie wdechowym przez nos (ang. *peak nasal inspiratory flow*, PnIF), zmianę wyniku testu identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (ang. *University of Pennsylvania Smell Identification Test*, UPSIT) oraz liczbę eozynofiliów we krwi.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Pacjenci włączeni do badania SYNAPSE otrzymywali mepolizumab w dawce 100 mg sc jeden raz na 4 tygodnie (N=206) lub placebo (N=201). W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie terapię standardową, w skład której wchodził furoinian mometazonu. Pacjenci, którzy w trakcie trwania badania przeszli operację nosa lub otrzymali ogólnoustrojowe kortykosteroidy, mogli kontynuować terapię do końca 52-tygodniowego okresu obserwacji. Pacjenci, którzy przedwcześnie przegrali leczenie, mogli uczestniczyć w wizytach kontrolnych w celu oceny stanu zdrowia (*off-treatment assessments*).

Parametry skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii oceniano w populacji ITT (ang. *intent-to-treat*), zdefiniowanej jako wszyscy losowo przydzieleni pacjenci (N=407), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, i którzy byli analizowani według otrzymanego leczenia (mepolizumab lub placebo).

Skuteczność mepolizumabu w populacji pacjentów z CRSwNP - faza podstawowa

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu SYNAPSE były punkty końcowe dotyczące zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku zarówno w skali NPS (ang. *nasal polyps score*), jak i wyniku w skali VAS (ang. *visual analog scale*) niedrożności nosa. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był czas do pierwszej operacji nosa.

Stosowanie mepolizumabu w porównaniu do placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku osiąganego zarówno w skali NPS (różnica w medianach równa -0,73; 95%CI: -1,11; -0,34; $p < 0,0001$), jak i skali VAS niedrożności nosa (różnica w medianach równa -3,14; 95%CI: -4,9; -2,18; $p < 0,0001$).

Terapia mepolizumabem w porównaniu do placebo wiązała się z istotnym statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wyniku osiąganego w skali NPS o ≥ 1 pkt. (RR=1,78; 95%CI: 1,38; 2,30; $p=0,000$) oraz o ≥ 2 pkt. (RR=2,85; 95%CI: 1,91; 4,26; $p=0,000$). Leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo wiązało się z istotnym statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wyniku osiąganego w skali VAS niedrożności nosa o > 1 pkt. (RR=1,42; 95%CI: 1,21; 1,68; $p=0,000$), o > 3 pkt. (RR=1,66; 95%CI: 1,34; 2,05; $p=0,000$) oraz o > 5 pkt. (RR=1,93; 95%CI: 1,43; 2,60; $p=0,000$).

W badaniu odnotowano także istotną statystycznie poprawę wyniku osiąganego w skali VAS dla objawów ogólnych choroby (różnica w medianach równa -3,18; 95%CI: -4,10; -2,26; $p=0,0032$), złożonych wyników dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu (różnica w medianach równa -2,68; 95%CI: -3,44; -1,91; $p=0,020$) oraz wyników dla utraty węchu (różnica w medianach równa -0,37; 95%CI: -0,65; -0,08; $p=0,020$) w grupie pacjentów leczonych mepolizumabem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

Stosowanie mepolizumabu, w porównaniu do placebo, wiązało się z większym prawdopodobieństwem braku konieczności przeprowadzenia operacji nosa (RR=1,18; 95%CI: 1,09; 1,29; $p=0,000$). Redukcja ryzyka wykonania ≥ 1 operacji wyniosła 57% w grupie mepolizumabu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (HR=0,43; 95%CI: 0,25; 0,76; $p=0,0032$).

W populacji pacjentów leczonych mepolizumabem w porównaniu do placebo odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia określoną w skali SNOT-22 (różnica w medianach wynosiła -16,49; 95%CI: -23,57; -9,42; p=0,0032). W przypadku braku operacji wykonanej w trakcie trwania badania, terapia mepolizumabem w porównaniu do placebo wiązała się z istotną statystycznie poprawą wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ punktów (RR=1,37; 95%CI: 1,17; 1,59; p=0,000).

Wśród pacjentów leczonych mepolizumabem, w porównaniu do placebo, odnotowano większe prawdopodobieństwo braku konieczności podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (RR=1,18; 95%CI: 1,04; 1,35; p=0,013). Jeśli istniała konieczność włączenia terapii kortykosteroidami, u pacjentów leczonych mepolizumabem występowało istotne statystycznie mniejsze ryzyko podania ≥ 1 kursu kortykosteroidów ogólnoustrojowych (RR=0,69; 95%CI: 0,51; 0,92; p=0,013).

W badaniu SYNAPSE wykazano istotną statystycznie poprawę w szczytowym przepływie wdechowym przez nos w grupie mepolizumabu w porównaniu z grupą placebo (różnica w medianach wynosiła 21,3; 95%CI: 9,24; 33,36; p=0,0006).

Skuteczność mepolizumabu w populacji pacjentów z CRSwNP - faza wydłużona

Skuteczność leczenia mepolizumabem, pomimo zaprzestania stosowania, została utrzymana w zakresie poprawy wyniku osiąganego zarówno w skali NPS, jak i skali VAS.

Istotna statystycznie poprawa wyniku w skali NPS była większa wśród pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo, zarówno dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do 76-tyg. okresu obserwacji (MD=-1,10; 95%CI: -1,70; -0,50; p=0,0005), jak i w subpopulacji pacjentów, u których nie wykonano operacji nosa podczas badania (MD=-0,90; 95%CI: -1,54; -0,26; p=0,0067) oraz w subpopulacji pacjentów, którzy nie stosowali kortykosteroidów ogólnoustrojowych podczas podstawowej fazy badania (MD=-1,20; 95%CI: -1,84; -0,56; p=0,0003). Wcześniejsze leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo, wiązało się z istotnym statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania ≥ 1 pkt. poprawy wyniku w skali NPS (RR=2,15; 95%CI: 1,38; 3,33; p=0,001).

Po zaprzestaniu terapii, pacjenci leczeni wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo, doświadczali mniejszej niedrożności nosa niż na początku leczenia. Istotną statystycznie różnicę w wyniku w skali VAS raportowano dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (MD=-1,40; 95%CI: -2,57; -0,23; p=0,0202). Po zaprzestaniu terapii, pacjenci leczeni wcześniej mepolizumabem doświadczali także mniejszych objawów ogólnych choroby niż na początku leczenia. Istotną statystycznie różnicę w wyniku w skali VAS raportowano dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (MD=-1,70; 95%CI: -2,87; -0,53; p=0,0051).

Wśród pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem, pomimo zaprzestania terapii, prawdopodobieństwo wykonania operacji w 76 tyg. trwania badania było niższe w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (9% vs 31%).

Po zakończeniu terapii, pacjenci leczeni wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo, raportowali lepszą jakość życia. Istotną statystycznie różnicę w wyniku w skali

SNOT-22 raportowano dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (MD=-11,80; 95%CI: -20,92; -2,68; p=0,0124). Wcześniejsze leczenie mepolizumabem wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ punktów (RR=1,42; 95%CI: 1,09; 1,84; p=0,008).

Pomimo zaprzestania terapii mepolizumabem, prawdopodobieństwo konieczności wprowadzenia terapii kortykosteroidami ogólnoustrojowymi było niższe w populacji pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo (30% vs 50%).

Bezpieczeństwo mepolizumabu w populacji pacjentów z CRSwNP - faza podstawowa

Leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zapalenia zatok (RR=0,44; 95%CI: 0,22; 0,91; p=0,027) i astmy (RR=0,22; 95%CI: 0,07; 0,63; p=0,005). Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą mepolizumabu, a placebo w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz reakcji ogólnoustrojowych i w miejscu podania.

Bezpieczeństwo mepolizumabu w populacji pacjentów z CRSwNP - faza wydłużona

Profil bezpieczeństwa raportowany w wydłużonym okresie obserwacji był zbliżony w grupie pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem, jak i placebo - nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Opracowania wtórne zakwalifikowane do przeglądu

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 3 przeglądy systematyczne (Aldajani 2022, Barroso 2023, Oykhman 2022). Przegląd systematyczny Oykhman 2022 charakteryzował się wysoką jakością i otrzymał 10/11 punktów. Przeglądy systematyczne Aldajani 2022 i Barroso 2023 to przeglądy o umiarkowanej jakości - 7/11 punktów.

Jak wskazują wyniki opracowania Aldajani 2022, wśród głównych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią mepolizumabem, wymieniono ból głowy (15,5%). Wśród zdarzeń niepożądanych nie zgłoszono wystąpienia rumienia ani alergii. Autorzy opracowania wskazują, że nie zauważono istotnego związku odnotowanych zdarzeń niepożądanych z lekiem, a raportowane częstości występowania poszczególnych zdarzeń były porównywalne z występującymi wśród pacjentów otrzymujących placebo.

W przeglądzie systematycznym Barroso 2023, którego celem była ocena wpływu leczenia biologicznego na węch u chorych z CRSwNP wykazano, że u pacjentów leczonych mepolizumabem w dawce 100 mg sc, średnia ocena objawów utraty węchu w skali VAS wykazała statystycznie istotne zmniejszenie w grupie mepolizumabu w porównaniu z placebo (p=0,02). (Barroso 2023).

W przeglądzie systematycznym Oykhman 2022 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych stosowanych w leczeniu CRSwNP, w tym mepolizumabu. W opracowaniu wykazano korzystny wpływ mepolizumabu, w porównaniu do placebo, na redukcję symptomów choroby określonych za pomocą skali VAS (ang. *visual analog scale*) (MD=-1,82; 95%CI: -3,13; -0,50). Jako umiarkowanie korzystny określono wpływ mepolizumabu, w

porównaniu do placebo, w zakresie jakości życia określonej za pomocą skali SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) (MD=-12,89; 95%CI: -16,58; -9,19), w zakresie testu identyfikacji zapachu określonego za pomocą testu UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*) (MD=6,13; 95%CI: 4,07; 8,19), redukcji konieczności stosowania doustnych kortykosteroidów (RR=0,68; 95%CI: 0,50; 0,91), ograniczenia konieczności przeprowadzania operacji nosa (RR=0,41; 95%CI: 0,26; 0,66) oraz redukcji rozmiaru polipów (MD=-1,06; 95%CI: -1,79; -0,34). W zakresie zdarzeń niepożądanych, różnicę wynikającą ze stosowania mepolizumabu w porównaniu z placebo określono jako niewielką (RR=0,96; 95%CI: 0,82; 1,12).

6.3.2 Inne

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w leczeniu CRSwNP, odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania mepolizumabu w dawce 750 mg dożylnie (Gevaert 2011, Bachert 2017). Ze względu na odmienne dawkowanie, w porównaniu do dawkowania określonego w schemacie PICO, badania te nie zostały zakwalifikowane do głównej części opracowania.

Obydwa odnalezione badania to podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne fazy II. Do każdego z badań kwalifikowano pacjentów z CRSwNP, u których leczenie z wykorzystaniem standardowych metod terapeutycznych nie przyniosło efektu. Badania różniły się liczbą zakwalifikowanych pacjentów - do badania Gevaert 2011 włączono 30 chorych, którzy byli leczeni na terenie 1 ośrodka znajdującego się w Belgii. Do badania Bachert 2017 (NCT01362244) zakwalifikowano 107 pacjentów poddanych leczeniu w 6 ośrodkach znajdujących się na terenie Belgii, Holandii oraz Wielkiej Brytanii. Czas obserwacji w badaniu Gevaert 2011 był krótszy (8 tyg.) od czasu obserwacji w badaniu Bachert 2017 (25 tyg.). Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Tab. 36.

Wyniki badania Gevaert 2011 wskazują, że terapia mepolizumabem w porównaniu do placebo wiązała się z redukcją wyniku dotyczącego całkowitej oceny polipów (MD=-1,30; p=0,028). U 55% pacjentów leczonych mepolizumabem stwierdzono poprawę w badaniu tomografii komputerowej w porównaniu do 20% chorych otrzymujących placebo. W badaniu wskazano, że bezpieczeństwo stosowania mepolizumabu nie różniło się istotnie statystycznie w porównaniu do placebo w zakresie raportowanych zdarzeń niepożądanych.

Wyniki uzyskane w badaniu Bachert 2017 wskazują, że większy odsetek pacjentów leczonych mepolizumabem w porównaniu do placebo nie wymagał operacji podczas trwania badania (odpowiednio 30% vs 10%, p=0,006). W grupie otrzymującej mepolizumab w porównaniu z grupą placebo, nastąpiła znacząca poprawa w zakresie wyniku osiąganego w skali VAS dotyczącej ciężkości choroby (MD=-1,8; 95%CI: -2,9; -0,8; p=0,001). Odnotowano również istotną statystycznie redukcję wyniku endoskopowej oceny polipów nosa (p=0,025) oraz poprawę wyników w skali SNOT-22 (MD=-13,0; p=0,005). Profil bezpieczeństwa mepolizumabu był porównywalny z profilem placebo.

Tab. 36 Charakterystyka badań pierwotnych mepolizumabu, które nie zostały zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu CRSwNP.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Gevaert 2011	1 ośrodek w Belgii	30	8 tyg.	Dorośli pacjenci z CRSwNP, nieskutecznie leczeni z zastosowaniem standardowych metod terapii.	Mepolizumab (750 mg iv raz na 4 tyg.) (N=20)	Placebo (N=10)	Brak danych	RCT, DB, faza II
Bachert 2017 (NCT01362244)	6 ośrodków w 3 krajach (Belgia, Holandia, Wielka Brytania)	107	25 tyg.	Dorośli pacjenci z CRSwNP, u których terapia standardowa nie przyniosła oczekiwanego efektu.	Mepolizumab (750 mg iv raz na 4 tyg.) (N=54)	Placebo (N=51)	12 (22%) w grupie MEPO i 19 (37%) w grupie PLC.	RCT, DB, faza II

CRSwNP (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*) - przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa; DB (ang. *double blind*) - badanie podwójnie zasłepione; iv - podanie dożylnie; RCT (ang. *randomized controlled trial*) - randomizowane badanie kliniczne.

6.4 Zidentyfikowane ograniczenia

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest niewielka liczba randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny mepolizumabu w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP). W związku z tym, iż celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii mepolizumabem stosowanym w dawce 100 mg podskórną, zgodnie z obowiązującą charakterystyką produktu leczniczego, poszukiwano badań spełniających to kryterium. W ramach powyższego zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne SYNAPSE oceniające stosowanie mepolizumabu, na podstawie wyników którego dokonano zmiany w charakterystyce produktu leczniczego dotyczącej dawkowania mepolizumabu w leczeniu pacjentów z CRSwNP.

Badanie SYNAPSE było poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją oraz charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego. W badaniu udział wzięło 407 pacjentów, z których 206 otrzymywało mepolizumab oraz 201 chorych otrzymywało placebo. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowano w populacji ITT, tj. wszystkich losowo przydzielonych pacjentów (407), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i byli analizowani według otrzymanego leczenia. Czas obserwacji w badaniu wyniósł 52 tygodnie.

Komparatorem dla mepolizumabu było placebo. Pacjenci z obu grup przyjmowali leczenie standardowe. Zgodnie z *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) z 2020 roku, terapia standardowa obejmowała codzienne stosowanie furoinianu mometazonu w postaci aerozolu donosowego. Stosowanie jednoczesnego leczenia opartego na wytycznych klinicznych było zrównoważone między dwoma analizowanymi grupami.

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w leczeniu CRSwNP, odnaleziono dodatkowo dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania mepolizumabu w dawce 750 mg dożylnie (Gevaert 2011, Bachert 2017). Ze względu na odmienne dawkowanie, w porównaniu do dawkowania określonego w schemacie PICO, badania te nie zostały zakwalifikowane do głównej części opracowania. W związku z powyższym nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników. Odnalezione badania różniły się także czasem obserwacji (8 tyg. w badaniu Gevaert 2011 i 25 tyg. w badaniu Bachert 2017) oraz liczbą zakwalifikowanych pacjentów (30 chorych w badaniu Gevaert 2011 i 107 chorych w badaniu Bachert 2017).

7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia mepolizumabem pacjentów z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa wiąże się ze **statystycznie istotną poprawą wyniku osiąganego zarówno w skali NPS (ang. *nasal polyps score*), jak i skali VAS (ang. *visual analog scale*) niedrożności nosa**. Jak wskazują wyniki badania SYNAPSE, leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo wiązało się z **większym prawdopodobieństwem braku konieczności przeprowadzenia operacji nosa**. Redukcja ryzyka wykonania ≥ 1 operacji wyniosła 57% w grupie mepolizumabu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Terapia mepolizumabem wiąże się także z **istotną statystycznie poprawą jakości życia określoną w skali SNOT-22**. Wśród pacjentów leczonych mepolizumabem, w porównaniu do placebo, odnotowano **większe prawdopodobieństwo braku konieczności podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowych**. Jeśli jednak istniała konieczność włączenia terapii kortykosteroidami, u pacjentów leczonych mepolizumabem występowało istotne statystycznie mniejsze ryzyko podania ≥ 1 kursu kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

Wyniki obserwacji długoterminowych wskazują, że pomimo zaprzestania terapii, skuteczność leczenia mepolizumabem jest utrzymana.

Po zakończeniu terapii mepolizumabem raportuje się **istotną statystycznie poprawę wyniku osiąganego zarówno w skali NPS, jak i skali VAS niedrożności nosa**. Jak wskazują wyniki badania SYNAPSE dotyczące 76-tyg. okresu obserwacji, **prawdopodobieństwo wykonania operacji nosa jest niższe wśród pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo**. Po zakończeniu terapii, pacjenci leczeni wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo, raportowali lepszą jakość życia. Wcześniejsze leczenie mepolizumabem wiązało się z **istotną statystycznie poprawą wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ punktów**.

Leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo wiąże się z **istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zapalenia zatok i astmy**. W zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz reakcji ogólnoustrojowych i w miejscu podania, terapia mepolizumabem nie różni się istotnie od placebo.

Aneks 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Identyfikacja opracowań pierwotnych, wtórnych i badań efektywności praktycznej

Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w CRSwNP w bazie Medline (PubMed) na dzień 18.10.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	chronic rhinosinusitis with nasal polyps[MeSH Terms]	2 958
#2	chronic rhinosinusitis with nasal polyps[Text Word]	1 598
#3	crswnp[Text Word]	1 934
#4	chronic rhinosinusitis[Text Word]	9 196
#5	nasal polyp*[Text Word]	11 101
#6	#4 AND #5	4 360
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	4 555
#8	mepolizumab[Supplementary Concept]	631
#9	mepolizumab[Text Word]	1 437
#10	nucala[Text Word]	31
#11	SB-240563[Text Word]	10
#12	SB 240563[Text Word]	10
#13	SB240563[Text Word]	7
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1 440
#15	#7 AND #14	141

Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w CRSwNP w bazie Embase na dzień 18.10.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'chronic rhinosinusitis with nasal polyps'/exp	15
#2	'chronic rhinosinusitis with nasal polyps':ab,ti,kw	2 102
#3	crswnp:ab,ti,kw	2 640
#4	'chronic rhinosinusitis':ab,ti,kw	11 857
#5	'nasal polyp*':ab,ti,kw	11 904
#6	#4 AND #5	5 368
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	5 548
#8	'mepolizumab'/exp	4 911
#9	'mepolizumab':ab,ti,kw	2 577
#10	'nucala':ab,ti,kw	44

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#11	'sb-240563':ab,ti,kw	11
#12	'sb 240563':ab,ti,kw	11
#13	'sb240563':ab,ti,kw	9
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	5 071
#15	#7 AND #14	334

Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w CRSwNP w bazie Cochrane na dzień 18. 10. 2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [chronic rhinosinusitis with nasal polyps] explode all trees	0
#2	(chronic rhinosinusitis with nasal polyps):ti,ab,kw	628
#3	(crswnp):ti,ab,kw	331
#4	(chronic rhinosinusitis):ti,ab,kw	1 519
#5	(nasal polyp*):ti,ab,kw	1 571
#6	#4 AND #5	805
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	827
#8	MeSH descriptor: [mepolizumab] explode all trees	0
#9	(mepolizumab):ti,ab,kw	420
#10	(nucala):ti,ab,kw	21
#11	(SB-240563):ti,ab,kw	27
#12	(SB 240563):ti,ab,kw	27
#13	(SB240563):ti,ab,kw	13
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	427
#15	#7 AND #14	40

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Tab. 40. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
SYNAPSE	Han 2021	Han JK, Bachert C, Fokkens W et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> . 2021;9(10):1141-53.	Publikacja główna do badania SYNAPSE
	Desrosiers 2023	Desrosiers M, Diamant Z, Castelnuovo P et al. Sustained efficacy of mepolizumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE 24-week treatment-free follow-up. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2023.	Publikacja z wynikami obserwacji długoterminowych badania SYNAPSE
	EMA 2021	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Nucala. 16 September 2021. EMA/560926/2021	Raport Europejskiej Agencji Leków
	NCT03085797	Nct. Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03085797?term=NCT03085797&rank=1	Rejestr badań klinicznych

Badania efektywności praktycznej

Tab. 41. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Domínguez-Sosa 2023	Domínguez-Sosa MS, Cabrera-Ramírez MS, Marrero-Ramos MDC et al. Real-Life Effectiveness of Mepolizumab in Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. <i>Biomedicines</i> . 2023;11(2).	Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej oceniające skuteczność stosowania mepolizumabu w leczeniu pacjentów z CRSwNP, do którego zakwalifikowano 55 pacjentów

Opracowania wtórne

Tab. 42. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Aldajani 2022	Aldajani A, Alroqi A, Alromaih S et al. Adverse events of biological therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review. <i>Am J Otolaryngol</i> . 2022;43(6):103615.	Opracowanie wtórne uwzględniające 1 badanie typu <i>cross-sectional</i> dla mepolizumabu stosowanego w dawce 100 sc oraz 2 randomizowane badania dla mepolizumabu stosowanego w dawce 750 mg iv
Barroso 2023	Barroso B, Valverde-Monge M, Betancor D et al. Smell improvement in chronic rhinosinusitis with nasal polyps with monoclonal antibodies: a systematic review. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> . 2023:0.	Opracowanie wtórne uwzględniające badanie dla mepolizumabu stosowanego w dawce 100 sc

Oykhman 2022	Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J et al. 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.</i> 2022;149(4):1286-95.	Opracowanie wtórne uwzględniające 2 randomizowane badania dla mepolizumabu stosowanego w dawce 100 mg sc i 2 randomizowane badania dla mepolizumabu stosowanego w dawce 750 mg iv
-----------------	--	---

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 43. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bachert 2017	Bachert C, Sousa AR, Lund VJ et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2017;140(4):1024-31.e14.	W badaniu stosowano mepolizumab w dawce 750 mg iv
Chupp 2023	Chupp G, Alobid I, Lugogo NL et al. Mepolizumab Reduces Systemic Corticosteroid Use in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2023.	Analiza post-hoc
Fokkens 2023	Fokkens W, Trigg A, Lee SE et al. Mepolizumab improvements in health-related quality of life and disease symptoms in a patient population with very severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: psychometric and efficacy analyses from the SYNAPSE study. <i>J Patient Rep Outcomes.</i> 2023;7(1):4.	Analiza post-hoc
Fokkens 2023a	Fokkens WJ, Mullol J, Kennedy D et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): In-depth sinus surgery analysis. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2023;78(3):812-21.	Analiza post-hoc
Gevaert 2011	Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2011;128(5):989-95.e8.	W badaniu stosowano mepolizumab w dawce 750 mg iv
Hopkins 2023	Hopkins C, Han JK, Lund VJ et al. Evaluating treatment response to mepolizumab in patients with severe CRSwNP. <i>Rhinology.</i> 2023;61(2):108-17.	Analiza post-hoc
Liu 2023	Liu MC, Bagnasco D, Matucci A et al. Mepolizumab in Patients With Severe Asthma and Comorbidities: 1-Year REALITI-A Analysis. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2023.	Populacja pacjentów z ciężką astmą i współwystępującym CRSwNP
Luong 2023	Luong A, Levy J, Klimek L et al. Change in nasal polyp size as an indicator of treatment response: SYNAPSE trial analysis. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2023;151(2):AB 108.	Abstrakt
Mullol 2023	Mullol J, Bachert C, Fokkens W et al. The impact of mepolizumab therapy on sleep in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Data from the SYNAPSE study. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2023;78:426.	Abstrakt

Badania efektywności praktycznej

Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bajpai 2021	Bajpai S, Marino MJ, Rank MA et al. Benefits of biologic therapy administered for asthma on co-existent chronic rhinosinusitis: A real-world study. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2021;11(8):1152-61.	Populacja pacjentów z astmą i współwystępującym CRSwNP
Bandi 2020	Bandi F, Gallo S, Preti A et al. Effects of biological therapies on chronic rhinosinusitis in severe asthmatic patients. <i>Acta Otorhinolaryngol Ital.</i> 2020;40(6):435-43.	Populacja pacjentów z ciężką astmą i współwystępującym CRSwNP

Barroso 2023	Barroso B, Valverde-Monge M, Alobid I et al. Improvement in Olfaction in Patients With CRSwNP and Severe Asthma Taking Anti-IgE and Anti-IL-5 Biologics: A Real-Life Study. <i>Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology</i> . 2023;33(1):37-44.	Populacja pacjentów z ciężką astmą i współwystępującym CRSwNP
Book 2023	Book R, Eligal S, Tal Y, Eliashar R. Biological Treatment for Uncontrolled Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Preliminary Real-World Results from a Tertiary Medical Center. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2023;12(11).	Zbyt mała liczba pacjentów włączonych do badania - 38 chorych.
Çakmak 2023	Çakmak ME, Yeğit OO. Efficacy of mepolizumab treatment in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A single-centre, real-life study. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> . 2023;10(1):52-6.	Populacja pacjentów z ciężką astmą eozynofilową i współwystępującym CRSwNP
Detoraki 2021	Detoraki A, Tremante E, D'Amato M et al. Mepolizumab improves sino-nasal symptoms and asthma control in severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps: a 12-month real-life study. <i>Ther Adv Respir Dis</i> . 2021;15:17534666211009398.	Populacja pacjentów z ciężką astmą eozynofilową i współwystępującym CRSwNP
Förster-Ruhrmann 2023	Förster-Ruhrmann U, Stergioudi D, Szczepek AJ et al. A real-life comparison of pulmonary and nasal outcomes in patients with severe asthma and nasal polyposis treated with T2-biologics. <i>World Allergy Organ J</i> . 2023;16(2):100746.	Populacja pacjentów z ciężką astmą i współwystępującym CRSwNP
Gallo 2022	Gallo S, Castelnuovo P, Spirito L et al. Mepolizumab Improves Outcomes of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Severe Asthmatic Patients: A Multicentric Real-Life Study. <i>J Pers Med</i> . 2022;12(8).	Populacja pacjentów z ciężką astmą eozynofilową i współwystępującym CRSwNP
Gerstacker 2023	Gerstacker K, Ketterer MC, Jakob TF, Hildenbrand T. Real Life Observational Study of Treatment Success of Monoclonal Antibodies for Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2023;12(13).	Zbyt mała liczba pacjentów włączonych do badania - 33 chorych.
Lee 2023	Lee F, Liu M, Baghasco D et al. Real World Benefits of Mepolizumab in Patients With Severe Asthma and Comorbid Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP): Post Hoc Analysis of REALITI-A. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2023;151(2):AB15.	Populacja pacjentów z astmą i współwystępującym CRSwNP
Lyly 2023	Lyly A, Genberg E, Kauppi P et al. Real-Life Experience of Biologic Treatment for Asthma on Chronic Rhinosinusitis: A Finnish Cohort. <i>International Archives of Allergy and Immunology</i> . 2023;184(2):149-60.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Maza-Solano 2022	Maza-Solano J, Calvo-Henríquez C, Alobid I et al. Nasal Symptoms in Asthmatic Patients under Treatment with Anti-IL-5 Monoclonal Antibodies. A Real-Life Cohort Study. <i>J Clin Med</i> . 2022;11(23).	Populacja pacjentów z ciężką astmą i współwystępującym CRSwNP
Meier 2021	Meier EC, Schmid-Grendelmeier P, Steiner UC, Soyka MB. Real-Life Experience of Monoclonal Antibody Treatments in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. <i>Int Arch Allergy Immunol</i> . 2021;182(8):736-43.	Zbyt mała liczba pacjentów włączonych do badania - 29 chorych.
Patel 2021	Patel GB, Kudlaty EA, Guo A et al. Impact of type 2 targeting biologics on acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. <i>Allergy Asthma Proc</i> . 2021;42(5):417-24.	Nie wszyscy zakwalifikowani do badania pacjenci mieli CRSwNP
Silver 2023	Silver J, Deb A, Laliberté F et al. Real-world effectiveness of mepolizumab in severe asthma and chronic rhinosinusitis in the United States: impact of comorbidity and sinus surgery. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2023 Jun 26. doi: 10.1002/alr.23220. Epub ahead of print. PMID: 37365852.	Populacja pacjentów z ciężką astmą i współwystępującym CRSwNP z/bez wykonanej operacji zatok
Starry 2022	Starry A, Hardtstock F, Wilke T et al. Epidemiology and treatment of patients with Chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Germany—A claims data study. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2022;77(9):2725-36.	Badanie dotyczące epidemiologii CRSwNP
Yilmaz 2020	Yilmaz İ, Türk M, Bahçecioglu S et al. Efficacy of mepolizumab treatment in oral corticosteroid-dependent severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Single center, real life study. <i>Turkish Journal of Medical Sciences</i> . 2020;50(2):433-41.	Populacja pacjentów z ciężką astmą eozynofilową i współwystępującym CRSwNP

Opracowania wtórne

Tab. 45. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Agache 2021	Agache I, Song Y, Alonso-Coello P et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAAI guidelines. <i>Allergy</i> . 2021;76(8):2337-53.	W badaniach zakwalifikowanych do przeglądu stosowano mepolizumab w dawce 750 mg iv
Boechat 2022	Boechat JL, Silva D, Sousa-Pinto B, Delgado L. Comparing biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A network meta-analysis. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2022;77(4):1299-306.	List do redakcji
Cai 2022	Cai S, Xu S, Lou H, Zhang L. Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2022;10(7):1876-86.e7.	Komparator stanowiły inne leki biologiczne
Chen 2020	Chen S, Zhou A, Emmanuel B et al. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2020;36(11):1897-911.	Przegląd systematyczny dotyczący epidemiologii CRSwNP
Iqbal 2020	Iqbal IZ, Kao SST, Ooi EH. The role of biologics in chronic rhinosinusitis: a systematic review. <i>International Forum of Allergy and Rhinology</i> . 2020;10(2):165-74.	W badaniach zakwalifikowanych do przeglądu stosowano mepolizumab w dawce 750 mg iv
Kim 2021	Kim C, Han J, Wu T et al. Role of Biologics in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis: State of the Art Review. <i>Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)</i> . 2021;164(1):57-66.	W badaniach zakwalifikowanych do przeglądu stosowano mepolizumab w dawce 750 mg iv
Koski 2022	Koski RR, Hill L, Taavola K. Efficacy and Safety of Biologics for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. <i>J Pharm Technol</i> . 2022;38(5):289-96.	Publikacja przeglądowa
Liu 2023	Liu X, Charn TC, Wang DY. Mepolizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. <i>Immunotherapy</i> . 2023;15(14):1105-16.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Mullol 2022	Mullol J, Azar A, Buchheit KM et al. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Quality of Life in the Biologics Era. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i> . 2022;10(6):1434-53.e9.	Przegląd komentarzy klinicznych
Neposlan 2023	Neposlan J, Sowerby LJ, Biadsee A. Mepolizumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adults. <i>Expert Rev Respir Med</i> . 2023;17(2):109-18.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Papacharalampous 2023	Papacharalampous GX, Constantinidis J, Fotiadis G, Zhang N, Bachert C, Katotomichelakis M. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) treated with omalizumab, dupilumab, or mepolizumab: A systematic review of the current knowledge towards an attempt to compare agents' efficacy. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2023.	Publikacja przeglądowa
Rivero 2017	Rivero A, Liang J. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol</i> . 2017;126(11):739-47.	W badaniach zakwalifikowanych do przeglądu stosowano mepolizumab w dawce 750 mg iv
Shen 2022	Shen Y, Ke X, Hong S, Yang Y. Adverse events for biologics in patients with CRSwNP: A meta-analysis. <i>Clinical and Translational Allergy</i> . 2022;12(6).	List do redakcji
Tsetos 2018	Tsetos N, Goudakos JK, Daskalakis D et al. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. <i>Rhinology</i> . 2018;56(1):11-21.	W badaniach zakwalifikowanych do przeglądu stosowano mepolizumab w dawce 750 mg iv

Tsetsos 2020	Tsetsos N, Markou K, Konstantinidis I. Effect of monoclonal antibodies on olfactory dysfunction caused by chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. <i>International Forum of Allergy and Rhinology</i> . 2020;10(7):893-900.	W badaniach zakwalifikowanych do przeglądu stosowano mepolizumab w dawce 750 mg iv.
Valliant 2023	Valliant S, Zhang S, Harvey J et al. Improvements in Activity and Work Productivity in Patients Treated with Mepolizumab across Eosinophilic Diseases. <i>Value in Health</i> . 2023;26(6):529.	Abstrakt.
Wang 2022	Wang Q, Sun Q, Chen Q et al. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapies in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Int Arch Allergy Immunol</i> . 2022;183(7):732-43.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Wu 2022	Wu Q, Zhang Y, Kong W et al. Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis. <i>Int Arch Allergy Immunol</i> . 2022;183(3):279-88.	W badaniach zakwalifikowanych do przeglądu stosowano mepolizumab w dawce 750 mg iv.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 46. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.*

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT03085797	SYNAPSE	Mepolizumab (100 mg podskórnie)	Placebo	Tak	Han 2021	Zakończone
NCT01362244		Mepolizumab (750 mg dożylnie)	Placebo	Tak	Chong 2021	Zakończone

*wyszukiwanie ograniczono kryteriami zgodnie z przyjętym PICO oraz poszukiwano badań ze statusem „zakończone” i wynikami opublikowanymi w rejestrze.

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 47. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.*

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
205687	SYNAPSE	Mepolizumab (100 mg podskórnie)	Placebo	Tak	Brak	Zakończone
MPP111782		Mepolizumab (750 mg dożylnie)	Placebo	Tak	Brak	Zakończone

*wyszukiwanie ograniczono kryteriami zgodnie z przyjętym PICO oraz poszukiwano badań ze statusem „zakończone” i wynikami opublikowanymi w rejestrze.

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 48. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
SYNAPSE	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat, nawracające, oporne na leczenie, obustronne polipy nosa (objawy niedrożności nosa w wizualnej skali analogowej [VAS] $>$ 5 [maksymalnie 10]), kwalifikacja do powtórnej operacji nosa (ogólna ocena objawów w skali VAS $>$ 7 i endoskopowy wynik polipów nosa \geq 5 [maksymalnie 8], przy minimalnej punktacji 2 w każdej jamie nosowej), pomimo standardowego leczenia, przebyta co najmniej jedna operacja nosa (definiowaną jako dowolne nacięcie [rozcięcie] zatok przynosowych i usunięcie tkanki polipa z jamy nosowej [polipektomia] i zatok) w ciągu ostatnich 10 lat, stabilne leczenie podtrzymujące lekiem w postaci aerozolu donosowego (furoinianu Mometazonu) przez co najmniej 8 tygodni przed badaniem przesiewowym, wykazywanie dwóch lub więcej różnych objawów przez co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym (niedrożność i przekrwienie nosa lub wydzielina z nosa), z jednym lub większą liczbą z następujących objawów: wydzielina z nosa, ból lub ucisk twarzy oraz osłabienie lub utrata węchu. 	<ul style="list-style-type: none"> polipy antrochoanalne, skrzywienie przegrody nosowej zatykające jedno nozdrze, ostre zapalenie zatok lub infekcja górnych dróg oddechowych podczas badania przesiewowego lub na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania, trwający nieżyt nosa (nieżyt nosa z odbicia lub wywołany chemikaliami). zaostrzenie astmy w ciągu 4 tygodni od badania przesiewowego wymagające przyjęcia do szpitala, jakkolwiek operacja donosowa i/lub zatok (np. polipektomię, rozszerzenie balonem lub wszczępienie stentu do nosa) w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, przeciwwskazanie do operacji nosa w opinii badacza, ciąża, stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych (w tym kortykosteroidów doustnych) w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub planowane stosowanie takich leków w trakcie trwania badania, leczenie omalizumabem w ciągu 130 dni przed badaniem przesiewowym

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 49. Wyjściowe dane demograficzne w badaniu SYNAPSE (Han 2021).

	Mepolizumab (n=206)	Placebo (n=201)
Wiek, lata		
Średnia (SD)	48,6 (13,6)	48,9 (12,5)
Płeć		
Kobiety, n (%)	67 (33%)	76 (38%)
Mężczyźni, n (%)	139 (67%)	125 (62%)
Rasa		
biała i europejska, n (%)	190 (92%)	183 (91%)
wschodnio-azjatycka, n (%)	6 (3%)	7 (3%)
czarna i Afroamerykanie, n (%)	5 (2%)	4 (2%)
Arabowie i mieszkańcy Północnej Afryki, n (%)	2 (1%)	4 (2%)
centralna i południowa Azja, n (%)	2 (1%)	1 (1%)
południowo-wschodnia Azja, n (%)	1 (1%)	1 (1%)
mieszana, n (%)	0	1 (1%)
Pochodzenie etniczne		
Hiszpanie lub Latynosi, n (%)	24 (12%)	29 (14%)
Nielatynosi, n (%)	182 (88%)	172 (86%)
BMI (Body-mass index), kg/m²		
Mediana (IQR)	27,4 (24,4; 30,3)	27,2 (24,6; 30,5)
Średnia (SD)	28,2 (5,3)	28,2 (5,5)
Czas trwania polipów nosa (lata)		
Mediana (IQR)	9,0 (5,0; 15,3)	10,0 (5,3; 16,0)
Średnia (SD)	11,4 (8,5)	11,5 (8,3)
Wcześniejsza operacja nosa (liczba)		
0, n (%)	0	0
≥1, n (%)	206 (100%)	201 (100%)
≥2, n (%)	98 (48%)	120 (60%)
≥3, n (%)	51 (25%)	73 (36%)
≥4, n (%)	24 (12%)	38 (19%)
≥5, n (%)	11 (5%)	26 (13%)
Czas od poprzedniej operacji polipów nosa (lata*)		
Mediana (IQR)	3,8 (1,9; 6,2)	3,0 (1,7; 5,6)
Średnia (SD)	4,2 (2,7)	3,8 (2,7)
Kursy ogólnoustrojowych kortykosteroidów z powodu polipów nosa w ciągu ostatnich 12 miesięcy (liczba)		
0, n (%)	100 (49%)	110 (55%)
≥1, n (%)	106 (51%)	91 (45%)
≥2, n (%)	42 (20%)	44 (22%)
Całkowity wynik endoskopowy (skala 0-8)		
Mediana (IQR)	5,0 (5,0; 6,0)	6,0 (5,0; 6,0)
Średnia (SD)	5,4 (1,2)	5,6 (1,4)

Ocena niedrożności nosa w skali VAS (skala 0-10)†		
Mediana (IQR)	9,0 (8,3; 9,6)	9,1 (8,5; 9,7)
Średnia (SD)	8,9 (0,8)	9,0 (0,8)
Ogólny wynik objawów w skali VAS (skala 0-10)†		
Mediana (IQR)	9,1 (8,4; 9,7)	9,2 (8,7; 9,8)
Średnia (SD)	9,0 (0,8)	9,1 (0,7)
Złożony wynik dotyczący objawów ze strony nosa‡ (skala 0-10)†		
Mediana (IQR)	9,1 (8,5; 9,6)	9,2 (8,6; 9,6)
Średnia (SD)	9,0 (0,8)	9,0 (0,8)
Ocena utraty węchu w skali VAS (skala 0-10)†		
Mediana (IQR)	10,0 (9,6; 10,0)	10,0 (9,6; 10,0)
Średnia (SD)	9,6 (0,8)	9,7 (0,6)
Całkowity wynik SNOT-22‡		
Mediana (IQR)	64,0 (50,0; 77,0)	64,0 (51,0; 77,0)
Średnia (SD)	63,7 (17,6)	64,4 (19,0)
Inne		
Pacjenci z astmą, n (%)	140 (68%)	149 (74%)
Pacjenci z chorobami układu oddechowego zaostrzonymi przez aspirynę, n (%)	45 (22%)	63 (31%)
Liczba eozynofiliów we krwi, komórki na μL , średnia (SD)	390 (0,88)	400 (0,91)

*Obejmuje pacjentów z niepełnymi datami poprzednich operacji; jeśli brakowało dnia, przyjęto ostatni dzień miesiąca; jeśli brakowało miesiąca, przyjęto grudzień.

† Wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby lub gorszą jakość życia.

‡ Łączna punktacja za niedrożność nosa, wydzielinę z nosa, śluz w gardle i utratę węchu.

§ Średnia geometryczna (współczynnik zmienności).

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 50. Przyczyny nieukończenia badania SYNAPSE.

Leczenie	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Populacja ITT [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]					
							Brak skuteczności	Naruszenie protokołu	Zdarzenie niepożądane	Ciąża	Decyzja lekarza	Decyzja własna
Mepolizumab	414	407	206	206	206	23	5 (2,4)	-	4 (1,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	12 (5,8)
Placebo			201	201	201	34	11 (5,5)	1 (0,5)	4 (2,0)	1 (0,5)	2 (1,0)	15 (7,5)

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 51. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe	
Zmiana wyniku w skali NPS i VAS niedrożności nosa	Pierwszorzędowe punkty końcowe.
	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku zarówno w skali NPS w 52 tyg. (ang. <i>nasal polyps score</i>), potwierdzonego badaniem endoskopowym, jak i wyniku w skali VAS (ang. <i>visual analog scale</i>) niedrożności nosa pomiędzy 49, a 52 tygodniem.
	Wynik w skali NPS dotyczącej polipów nosa określono jako suma wyników dla lewego i prawego nozdrza, w zakresie wartości od 0 (brak polipów) do 4 (duże polipy powodujące całkowitą niedrożność) dla każdego z nozdrzy. Maksymalny możliwy do uzyskania wynik w skali NPS wynosił 8.
	Za pomocą skali VAS pacjenci określali nasilenie objawów związanych z chorobą, w tym niedrożności nosa. Wynik 0 oznaczał brak niedrożności, zaś 10 - całkowita niedrożność.
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe	
Czas do pierwszej operacji nosa	Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.
	Czas do wykonania pierwszej operacji nosa zdefiniowano jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do momentu przeprowadzenia pierwszej operacji nosa.
	Operację nosa zdefiniowano jako dowolny zabieg z użyciem narzędzi, którego skutkiem jest nacięcie i usunięcie tkanki (polipektomia) w jamie nosowej.
Inne drugorzędowe punkty końcowe.	
Leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi	Odsetek pacjentów wymagających leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi w trakcie trwania badania.
Zmiana wyniku w skali VAS	Zmiana wyniku w skali VAS w 49 - 52 tyg. trwania badania w porównaniu do wartości wyjściowej. W badaniu odnotowano wyniki w skali VAS dla objawów ogólnych choroby, złożone wyniki dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty wężchu oraz wyniki dla utraty wężchu.
Antybiotykoterapia	Odsetek pacjentów wymagających antybiotykoterapii w czasie 52 tyg. trwania badania.
Szczytowy przepływ wdechowy przez nos (PnIF)	Zmiana wyniku w 52 tyg. leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej w szczytowym przepływie wdechowym przez nos (ang. <i>peak nasal inspiratory flow</i> , PnIF).
Test identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT)	Zmiana wyniku w 52 tyg. leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej w wyniku testu identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (ang. <i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i> , UPSIT).
Jakość życia	
Zmiana wyniku w skali SNOT-22	Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniono za pomocą specyficznego dla jednostki chorobowej kwestionariusza SNOT-22 (<i>Sino-Nasal Outcome Test</i>).
	Kwestionariusz był wypełniany przez pacjentów podczas każdej wizyty kontrolnej odbywającej się co 4 tygodnie.
Bezpieczeństwo	
Zgony	Odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie 52-tyg. okresu obserwacji.
Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane w trakcie 52-tyg. okresu obserwacji.
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów, u których występowały ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie 52-tyg. okresu obserwacji.
Reakcje ogólnoustrojowe i w miejscu podania	Odsetek pacjentów, u których występowały reakcje ogólnoustrojowe i w miejscu podania w trakcie 52-tyg. okresu obserwacji.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 52. Metodyka badań.

	Mepolizumab vs placebo
Badanie	SYNAPSE
Metoda badania	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III
Typ badania	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	93 ośrodki w 11 krajach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	414/407/407
Czas obserwacji	52 tygodnie
Populacja	Dorośli pacjenci z nawracającymi, opornymi na leczenie, ciężkimi, obustronnymi polipami nosa, którzy kwalifikowali się do powtórnej operacji nosa, pomimo stosowania standardowego leczenia.
Porównywane interwencje	Mepolizumab (100 mg podskórnie) vs placebo podawane raz na 4 tygodnie; W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie terapię standardową.
Szczegółowy protokół leczenia	Nie
Metody statystyczne	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę GlaxoSmithKline.
Analiza ITT	Tak
Hipoteza	Superiority

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Tab. 53 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
SYNAPSE	Właściwa: randomizacja w stosunku 1:1, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi. Sekwencję randomizacji wygenerowano komputerowo za pomocą oprogramowania zatwierdzonego przez sponsora (RandALL NG; wersja 1.3.3) - sporządzono oddzielnie dla każdego kraju, stosując projekt bloków permutowanych o rozmiarze bloku 6.	Kody leczenia mogą zostać odkryte przez badacza lub lekarza prowadzącego jedynie w przypadku nagłej potrzeby medycznej lub w przypadku poważnego schorzenia, gdy znajomość badanego produktu była niezbędna dla postępowania klinicznego lub dobra uczestnika. Personel odpowiedzialny za globalne bezpieczeństwo kliniczne i nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii (GCSP) może odsłepić kody leczenia w przypadku poważnego zdarzenia niepożądanego (SAE).	Sekwencja alokacji została wygenerowana komputerowo, a badacze zostali poinformowani o przypisaniu leczenia pacjentom za pośrednictwem interaktywnego systemu technologii reagowania. Mepolizumab i placebo miały identyczny wygląd. Personel ośrodka, centralny zespół badawczy i pacjenci byli zamaskowani w celu zbadania leczenia i bezwzględnej liczby eozynofiliów we krwi (w tym różnicowania białych krwinek); maskowanie utrzymywano przez cały czas trwania badania.	Opisane i właściwe: ocena efektów leczenia oceniana przez zaślepiiony zespół.	Niskie: dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 54 Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zasłepienie badaczy i pacjentów	Zasłepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
SYNAPSE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego

Aneks 11. Kryteria Cook'a

Tab. 55 Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997).

Kryteria Cook'a	Aldajani 2022	Barroso 2023	Oykhman 2022
Sprecyzowane pytanie badawcze:	Tak	Tak	Tak
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	Tak	Tak	Tak
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	Tak	Tak	Tak*
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Tak	Tak	Tak
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	5/5	5/5	5/5

Aneks 12. Skala AMSTAR

Tab. 56 Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	Kod badania
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</p> <p>Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</p> <p>Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.</p> <p><i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</p> <p>Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badania niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p> <p><i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p> <p><i>Uwaga: może uwzględnić narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędów, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>	
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p><i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>	
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi²). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p>	

Pytanie	Kod badania
<p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencji publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)? Ocena błędów publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena). <i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencji publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>	
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. <i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>	
<p>Podsumowanie wyników</p>	<p>liczba punktów/11</p>

Aneks 13. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 57 Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 58 Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95% CI		
				I	K	I	K	I	K	

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa Nucala[®] (mepolizumab) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 25.09.2023

EMA

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z CRSwNP najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (18%) i ból pleców (7%).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży z CRSwNP w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Nucala[®] w okresie ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Nucala[®] u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu leczenia przeciw-IL-5 na płodność.

Zaostrzenia astmy

Mepolizumabu nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy.

Podczas leczenia mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą lub zaostrzenia astmy. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Nucala[®] nasilą się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy zasięgnąć porady lekarskiej.

Kortykosteroidy

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia mepolizumabem. Jeśli to konieczne, dawki kortykosteroidów należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza.

Nadwrażliwość i reakcje związane z podawaniem

Po zastosowaniu mepolizumabu występowały ostre i opóźnione, ogólnoustrojowe reakcje, w tym reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, skurcz oskrzeli, niedociśnienie). Reakcje te zazwyczaj występowały w ciągu kilku godzin od podania, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. zwykle w ciągu kilku dni). Reakcje te mogą wystąpić po raz pierwszy po długim czasie leczenia. W przypadku reakcji nadwrażliwości należy rozpocząć odpowiednie leczenie wskazane klinicznie.

Zarażenia pasożytnicze

Eozynofilia może być elementem odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z istniejącymi wcześniej zarażeniami pasożytami jelitowymi, przed rozpoczęciem leczenia, należy zastosować leczenie przeciw pasożytnicze. Jeśli pacjenci zarażą się pasożytami jelitowymi w czasie leczenia mepolizumabem i nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym.

EGPA zagrażająca czynności narządów lub życiu

Produkt leczniczy Nucala[®] nie był badany u pacjentów z objawami EGPA zagrażającymi czynności narządów lub życiu.

HES zagrażający życiu

Produkt leczniczy Nucala[®] nie był badany u pacjentów z zagrażającymi życiu objawami HES.

FDA

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa mepolizumabu datowane na 06.2019. Dotyczą one głównie pacjentów, którym nie jest zalecany sakubitryl/walsartan.

Nucala[®] jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w wywiadzie występowała nadwrażliwość na mepolizumab lub substancje pomocnicze zawarte w preparacie.

Nadwrażliwość

Po podaniu produktu Nucala[®] występowały reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, pokrzywka, wysypka). Reakcje te na ogół występują w ciągu kilku godzin od podania, ale w niektórych przypadkach mogą mieć opóźniony początek (tj. kilka dni). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie leku.

Ostre objawy astmy lub postępująca choroba

Leku Nucala[®] nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów astmy ani jej zaostrzeń. Nie należy stosować leku Nucala[®] w leczeniu ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego. Pacjenci powinni zasięgnąć porady lekarza, jeśli ich astma pozostaje niekontrolowana lub ulega pogorszeniu po rozpoczęciu leczenia lekiem Nucala[®].

Zakażenia oportunistyczne

Półpasiec występował u pacjentów otrzymujących Nucala® w dawce 100 mg w kontrolowanych badaniach klinicznych. Należy rozważyć szczepienie, jeśli jest to uzasadnione z medycznego punktu widzenia.

Zmniejszenie dawki kortykosteroidów

Nie należy nagle przerywać stosowania kortykosteroidów stosowanych ogólnoustrojowo lub wziewnie po rozpoczęciu leczenia lekiem Nucala®. Jeśli to konieczne, zmniejszanie dawki kortykosteroidów powinno być stopniowe i przeprowadzane pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów może być związane z ogólnoustrojowymi objawami odstawienia i (lub) ujawnieniem stanów chorobowych, które wcześniej były tłumione przez ogólnoustrojową terapię kortykosteroidami.

Infekcja pasożytnicza

Eozynofile mogą brać udział w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia robakami pasożytniczymi. Z udziału w badaniach klinicznych wyłączono pacjentów ze stwierdzonymi infekcjami pasożytniczymi. Nie wiadomo, czy lek Nucala® będzie miał wpływ na reakcję pacjenta na zakażenia pasożytnicze. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Nucala® należy leczyć pacjentów z istniejącymi wcześniej zakażeniami robakami pasożytniczymi. Jeśli u pacjenta w trakcie leczenia lekiem NUCALA dojdzie do zakażenia i nie będzie odpowiedzi na leczenie przeciw robakom, należy przerwać leczenie lekiem Nucala® do czasu ustąpienia zakażenia.

MHRA

Komunikat na stronie MHRA dotyczący bezpieczeństwa Nucala®, opierał się na informacjach zawartych w dokumencie EMA.

TGA

Komunikat na stronie TGA dotyczący bezpieczeństwa Nucala®, opierał się na informacjach zawartych w dokumencie EMA.

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).	20
Ryc. 2 Schemat randomizowanego badania klinicznego SYNAPSE (Han 2021, suplement).	27
Ryc. 3 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: odsetek pacjentów, u których odnotowano zmianę wyniku w skali NPS (A) i skali VAS niedrożności nosa (B) (Han 2021).	34
Ryc. 4 Analiza czasu do pierwszej operacji nosa w populacji ITT pacjentów z CRSwNP w badaniu SYNAPSE (Han 2021).	36
Ryc. 5 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: mediana zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS dla objawów ogólnych (A), wyniku złożonego dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu (C), utraty węchu (D) (Han 2021, suplement).	39
Ryc. 6 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: średnia liczba eozynofiliów we krwi (Han 2021, suplement).	42
Ryc. 7 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali NPS w populacji wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (A), chorych bez operacji* (B) oraz pacjentów, którzy nie otrzymywali kortykosteroidów ogólnoustrojowych** (C) w trakcie trwania badania.	49
Ryc. 8 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS niedrożności nosa w populacji wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (A), chorych bez operacji* (B) oraz pacjentów, którzy nie otrzymywali kortykosteroidów ogólnoustrojowych** (C) w trakcie trwania badania.	50
Ryc. 9 Analiza czasu do pierwszej operacji nosa w populacji pacjentów z CRSwNP podczas wydłużonego okresu obserwacji w badaniu SYNAPSE (Desrosiers 2023).	51
Ryc. 10 Analiza czasu do pierwszego kursu kortykosteroidów ogólnoustrojowych w populacji pacjentów z CRSwNP podczas wydłużonego okresu obserwacji w badaniu SYNAPSE (Desrosiers 2023).	52
Ryc. 11 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS ogólnych objawów choroby w populacji wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (A), chorych bez operacji* (B) oraz pacjentów, którzy nie otrzymywali kortykosteroidów ogólnoustrojowych** (C) w trakcie trwania badania.	53
Ryc. 12 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: bezwzględna liczba eozynofiliów we krwi obwodowej.	54
Ryc. 13 Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali SNOT-22 w populacji wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (A), chorych bez operacji* (B) oraz pacjentów, którzy nie otrzymywali kortykosteroidów ogólnoustrojowych** (C) w trakcie trwania badania.	56

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	10
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	12
Tab. 3 Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	13
Tab. 4 Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	14
Tab. 5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	16
Tab. 6. Opracowania wtórne.	22
Tab. 7 Wyniki oceny włączonych badań wtórnych według skali AMSTAR.	24
Tab. 8 Podsumowanie wyników raportowanych dla poszczególnych punktów końcowych na początku badania i po terapii mepolizumabem.	25
Tab. 9. Skrótowa charakterystyka badania włączonego do analizy.	27
Tab. 10. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali NPS i skali VAS niedrożności nosa.	33
Tab. 11 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: odsetek pacjentów, u których odnotowano zmianę wyniku w skali NPS i skali VAS niedrożności nosa.	33
Tab. 12 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: liczba wykonanych operacji nosa.	35
Tab. 13 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: ≥ 1 operacja nosa.	35
Tab. 14. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: liczba kursów kortykosteroidów ogólnoustrojowych.	37
Tab. 15 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS.	38
Tab. 16. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: liczba kursów antybiotykoterapii.	40
Tab. 17. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w szczytowym przepływie wdechowym przez nos (PnIF).	41
Tab. 18. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w teście identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT).	41
Tab. 19 Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej liczby eozynofiliów we krwi.	42
Tab. 20. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali SNOT-22 w 52 tygodniu.	43
Tab. 21. Porównanie skuteczności mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: poprawa wyniku o $\geq 8,9$ punktów w skali SNOT-22 w przypadku braku operacji.	43

Tab. 22. Porównanie bezpieczeństwa mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zgony.	44
Tab. 23. Porównanie bezpieczeństwa mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: zdarzenia niepożądane.	44
Tab. 24. Porównanie bezpieczeństwa mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: ciężkie zdarzenia niepożądane.	46
Tab. 25. Porównanie bezpieczeństwa mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE: reakcje ogólnoustrojowe i w miejscu podania.	46
Tab. 26. Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali NPS i skali VAS niedrożności nosa.	48
Tab. 27. Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: odsetek pacjentów, u których odnotowano zmianę wyniku w skali NPS i skali VAS niedrożności nosa.	48
Tab. 28. Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: operacje nosa.	51
Tab. 29. Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS ogólnych objawów choroby.	52
Tab. 30. Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: bezwzględna liczba eozynofiliów we krwi obwodowej.	54
Tab. 31. Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana wyniku w skali SNOT-22 w stosunku do wartości wyjściowej.	55
Tab. 32. Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: poprawa wyniku o $\geq 8,9$ punktów w skali SNOT-22 w 76 tygodniu.	55
Tab. 33. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa oceniane w badaniu SYNAPSE w trakcie 76 tygodni obserwacji.	57
Tab. 34. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.09.2023) (EudraVigilance).	58
Tab. 35. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 17.09.2023) (VigiAccess).	59
Tab. 36. Charakterystyka badań pierwotnych mepolizumabu, które nie zostały zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu CRSwNP.	66
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w CRSwNP w bazie Medline (PubMed) na dzień 18.10.2023.	69
Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w CRSwNP w bazie Embase na dzień 18.10.2023.	69
Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w CRSwNP w bazie Cochrane na dzień 18.10.2023.	70
Tab. 40. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.	71
Tab. 41. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.	71
Tab. 42. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.	71
Tab. 43. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	73

Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	73
Tab. 45. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	75
Tab. 46. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.*	77
Tab. 47. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.*	77
Tab. 48. Kryteria włączenia i wykluczenia.	78
Tab. 49. Wyjściowe dane demograficzne w badaniu SYNAPSE (Han 2021).....	79
Tab. 50. Przyczyny nieukończenia badania SYNAPSE.	81
Tab. 51. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	82
Tab. 52. Metodyka badań.	83
Tab. 53 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	85
Tab. 54 Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	86
Tab. 55 Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997).....	87
Tab. 56 Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).	88
Tab. 57 Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	90
Tab. 58 Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	90

Bibliografia

- Aldajani 2022** Aldajani A, Alroqi A, Alromaih S et al. Adverse events of biological therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2022;43(6):103615.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- APD Nucala** [redacted]. Nucala® (mepolizumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. Warszawa, 2023
- Bachert 2017** Bachert C, Sousa AR, Lund VJ et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1024-31.e14.
- Barroso 2023** Barroso B, Valverde-Monge M, Betancor D et al. Smell improvement in chronic rhinosinusitis with nasal polyps with monoclonal antibodies: a systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023:0.
- Chandra 2009** *Diagnosis of Nasal Airway Obstruction*, Rakesh Kumar Chandra MD, Otolaryngologic Clinics of North America Volume 42, Issue 2, April 2009, Pages 207-225; <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.01.004>
- ChPL Nucala** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.09.2023]
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/> , rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- Desrosiers 2023** Desrosiers M, Diamant Z, Castelnuovo P et al. Sustained efficacy of mepolizumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE 24-week treatment-free follow-up. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023.
- Domínguez-Sosa 2023** Domínguez-Sosa MS, Cabrera-Ramírez MS, Marrero-Ramos MDC et al. Real-Life Effectiveness of Mepolizumab in Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Biomedicines.* 2023;11(2).
- EMA** https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/european-medicines-agency-ema_pl [dostęp: 28.09.2023]
- EMA 2021** https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-003860-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 28.09.2023]
- EudraVigilance** <https://www.adrreports.eu/pl/eudravigilance.html> [dostęp: 28.09.2023]
- FAERS data** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 07/09/2023]
- FDA** <https://www.fda.gov/> [dostęp: 28.09.2023]
- Gevaert 2011** Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;128(5):989-95.e8.
- Han 2021** Han JK, Bachert C, Fokkens W et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2021;9(10):1141-53.
- MHRA** <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency> [dostęp: 28.09.2023]
- Oykhman 2022** Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis

with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1286-95.

PRISMA

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

**Rozporządzenie
MZ 2021**

Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

TGA

<https://www.tga.gov.au/> [dostęp: 28.09.2023]

URPL

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <https://urpl.gov.pl/pl> [dostęp: 28.09.2023]

VigiAccess

<https://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 28.09.2023]