



Mepolizumab (Nucala[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, grudzień 2024

Autorzy

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

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
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, Polska

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez GSK Services Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel pracy.....	9
2 Metodyka.....	10
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....	10
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	10
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	12
2.4 Ocena jakości informacji.....	13
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	14
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	14
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	15
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych .	15
3.1.1 Opracowania pierwotne i badania skuteczności praktycznej	15
3.1.2 Opracowania wtórne	17
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	19
3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	21
3.4 Ocena jakości informacji.....	27
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	28
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	30
4.1 Skuteczność leczenia	30
4.1.1 Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania 30	
4.1.2 Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia HES	34
4.1.3 Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32.....	35
4.1.4 Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20-32	36
4.1.5 Skorygowana roczna częstość zaostrzeń choroby	36
4.1.6 Zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych	37
4.1.7 Zmiana poziomu eozynofiliów we krwi	38
4.1.8 Zmiana nasilenia objawów HES na podstawie HES-DS w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych.....	40
4.2 Profil bezpieczeństwa	42
4.3 Badanie fazy przedłużonej.....	45
4.3.1 Profil bezpieczeństwa.....	45
4.3.2 Skuteczność.....	49
5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa.....	55
5.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	55
5.2 VigiAccess	56

6	Analiza wyników skuteczności praktycznej	58
7	Dyskusja i ograniczenia	59
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	59
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia	61
7.2.1	Ograniczenia analizy	61
7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	61
7.3	Wyniki innych analiz	62
7.4	Siła dowodów	63
8	Wnioski	67
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych		68
8.1	Identyfikacja opracowań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej oraz opracowań wtórnych	68
Aneks 2. Prace włączone do opracowania		70
8.2	Badania pierwotne	70
8.3	Opracowania wtórne	70
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		72
8.4	Badania pierwotne	72
8.5	Opracowania wtórne	76
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych		79
8.6	clinicaltrials.gov	79
8.7	clinicaltrialsregister.eu	79
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych		80
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych		83
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania		85
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania		86
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań		88
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego		89
Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2		90
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych		94
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne		95
Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych		100
8.8	Skuteczność leczenia	100
Aneks 15. Kwestionariusze oceny skuteczności		103
8.9	Kwestionariusz BFI	103
8.10	Kwestionariusz HES-DS	103
Spis rysunków		105
Spis tabel		106

Bibliografia	109
--------------------	-----

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
b.d.	brak danych
BFI	<i>Brief Fatigue Inventory</i>
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRS	przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (ang. <i>chronic rhinosinusitis</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>European public assessment report</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	Francuska agencja HTA - <i>Haute Autorite de Sante</i>
HES	zespół hipereozynofilowy (ang. <i>hypereosinophilic syndrome</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA - <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - <i>National Institute for Health Research</i>
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PBS	Australijska agencja HTA - <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)

RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	stosunek ryzyka (ang. <i>rate ratio</i>)
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	Szkocka agencja HTA - <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoC	standardowa opieka (ang. <i>standard of care</i>)
SR	przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i>)
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
ZN	Niderlandzka agencja HTA - <i>Zorginstituut Nederland</i>

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu pacjentów z zespołem hipereozynofilowym.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Wyniki

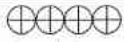






W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 pracę pełnotekstową opisującą badanie RCT - 200622. Dodatkowo do analizy włączono 4 publikacje dotyczące analiz post-hoc, 1 badanie jednoramienne będące przedłużeniem badania RCT oraz 1 opracowanie wtórne.

W badaniu 200622 bezpośrednio porównano mepolizumab stosowany w skojarzeniu z leczeniem standardowym względem samego leczenia standardowego (placebo), w związku z powyższym w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki bezpośredniego porównania wnioskowanej interwencji z uwzględnioną technologią opcjonalną. W ramach wszystkich ocenianych punktów końcowych badanie 200622 oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego, co świadczy o jego wysokiej jakości i pozytywnie rzutuje na wiarygodność wnioskowania.

Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne kategoryczne.

- W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź którzy wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę tj.: 276 zaostrzeń/wycofań mniej na 1000 leczonych (jakość dowodów: wysoka).
- W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę tj.: 256 zaostrzeń mniej na 1000 leczonych (jakość dowodów: wysoka).
- W zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia choroby w ciągu 32 tygodni, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść mepolizumabu, natomiast ze względu na formę raportowania wyników różnica ryzyka nie była możliwa do obliczenia.
- W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź którzy wycofali się z badania w tygodniach 20-32, odnotowano istotną statystycznie różnicę tj.: 185 zaostrzeń/wycofań mniej na 1000 leczonych (jakość dowodów: wysoka).
- W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20-32, odnotowano istotną statystycznie różnicę tj.: 187 zaostrzeń mniej na 1000 leczonych (jakość dowodów: wysoka).
- W zakresie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie tj.: 18 przypadków mniej przy zastosowaniu mepolizumabu na 1000 leczonych (jakość dowodów: umiarkowana).
- W zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie tj.: 19 przypadków mniej przy zastosowaniu mepolizumabu na 1000 leczonych (jakość dowodów: umiarkowana).

Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne katgoryczne.

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Względna różnica	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		OR (95% CI)	Ryzyko w grupie kontrolnej	Różnica ryzyka	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania	108 (1 RCT), 32 tyg.	OR = 0,31 (0,14; 0,69)	556/1000	Istotnie statystycznie mniej pacjentów leczonych mepolizumabem doświadczyło zaostrzenia HES bądź wycofało się z badania: 276 zaostrzeń/wycofań mniej (od 407 mniej do 92 mniej)	 (wysoka)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania	108 (1 RCT), 32 tyg.	OR = 0,33 (0,14; 0,73)	519/1000	Istotnie statystycznie mniej pacjentów leczonych mepolizumabem doświadczyło zaostrzenia HES: 256 zaostrzeń mniej (od 388 mniej do 78 mniej)	 (wysoka)
Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia choroby w ciągu 32 tygodni	108 (1 RCT), 32 tyg.	HR = 0,34 (0,18; 0,67)	-	-	 (wysoka)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32	108 (1 RCT), 32 tyg.	OR = 0,37 (0,15; 0,91)	352/1000	Istotnie statystycznie mniej pacjentów leczonych mepolizumabem doświadczyło zaostrzenia HES bądź wycofało się z badania: 185 zaostrzeń/wycofań mniej (od 277 mniej do 21 mniej)	 (wysoka)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20-32	108 (1 RCT), 32 tyg.	OR = 0,32 (0,12; 0,86)	315/1000	Istotnie statystycznie mniej pacjentów leczonych mepolizumabem doświadczyło zaostrzenia HES: 187 zaostrzeń mniej (od 263 mniej do 32 mniej)	 (wysoka)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	108 (1 RCT)	OR = 0,84 (0,26; 2,68)	889/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 18 przypadków mniej z AEs przy zastosowaniu mepolizumabu (od 214 mniej do 67 więcej)	 (umiarkowana z powodu braku precyzji)
Poważne zdarzenia niepożądane	108 (1 RCT)	OR = 0,88 (0,33; 2,37)	185/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 19 przypadków mniej z poważnymi AEs przy zastosowaniu mepolizumabu (od 115 mniej do 165 więcej)	 (umiarkowana z powodu braku precyzji)

AEs – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse events*); HES – zespół hipereozynofilowy (ang. *hypereosinophilic syndrome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*).

Wnioski

HES należy do chorób rzadkich, stąd dostępność dowodów klinicznych o wysokim poziomie wiarygodności jakimi są RCT stanowi istotną wartość w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii mepolizumabem. W kontekście powyższych wyników zastosowanie mepolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 18 lat z zespołem hipereozynofilowym. Zastosowanie mepolizumabu w tym wskazaniu prowadzi do poprawy stanu klinicznego pacjentów, zmniejsza ryzyko zaostrzenia choroby a tym samym redukuje konieczność stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów oraz leków immunosupresyjnych, które mogą powodować szereg groźnych dla pacjentów działań niepożądanych.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu pacjentów z zespołem hipereozynofilowym.

Zamieszczony w Tab. 2 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Nucala].

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z zespołem hipereozynofilowym
Interwencja (I)	Mepolizumab (Nucala®) w skojarzeniu z SoC
Komparator (C)	SoC zdefiniowana jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, cytotoksycznymi lub innymi lekami (hydroksykarbamid, cyklosporyna, metotreksat, imatynib, azatiopryna, interferon α)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w okresie 32. tygodni,• prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby w ciągu 32 tygodni,• odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby w tygodniach od 20. do 32.,• roczna częstość zaostrzeń ,• zmiana poziomu eozynofili w krwi,• zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych , Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane,• poważne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none">• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.• badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none">• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania skuteczności praktycznej: <ul style="list-style-type: none">• jakiegokolwiek opracowania oceniające skuteczność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań skuteczności 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 27.11.2024 r.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

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 polskim i angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 3, Tab. 4 oraz Tab. 5, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i skuteczności praktycznej.

Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z zespołem hipereozynofilowym	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Produkt leczniczy Nucala zawierający 100mg mepolizumabu. Zalecana dawka to 300 mg podawane podskórnym raz na 4 tygodnie.	Preparat Nucala podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Standardowe postępowanie w przypadku zespołu hipereozynofilowego (HES)	Nie dotyczy
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w okresie 32. tygodni, czas do pierwszego zaostrzenia choroby odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby w tygodniach od 20. do 32. roczna częstość zaostrzeń zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych zmiana poziomu eozynofili we krwi Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	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. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 5. Kryteria selekcji badań skuteczności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
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 poglądowe. 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 365), 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 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących

z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych¹. 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 pełno tekstowej 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 uniemożliwił 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 skuteczności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,²
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skróty programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

¹ <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

² Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.4.1 oraz arkusza Excel 365.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.4.1 oraz arkusza Excel 365.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne i badania skuteczności praktycznej

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

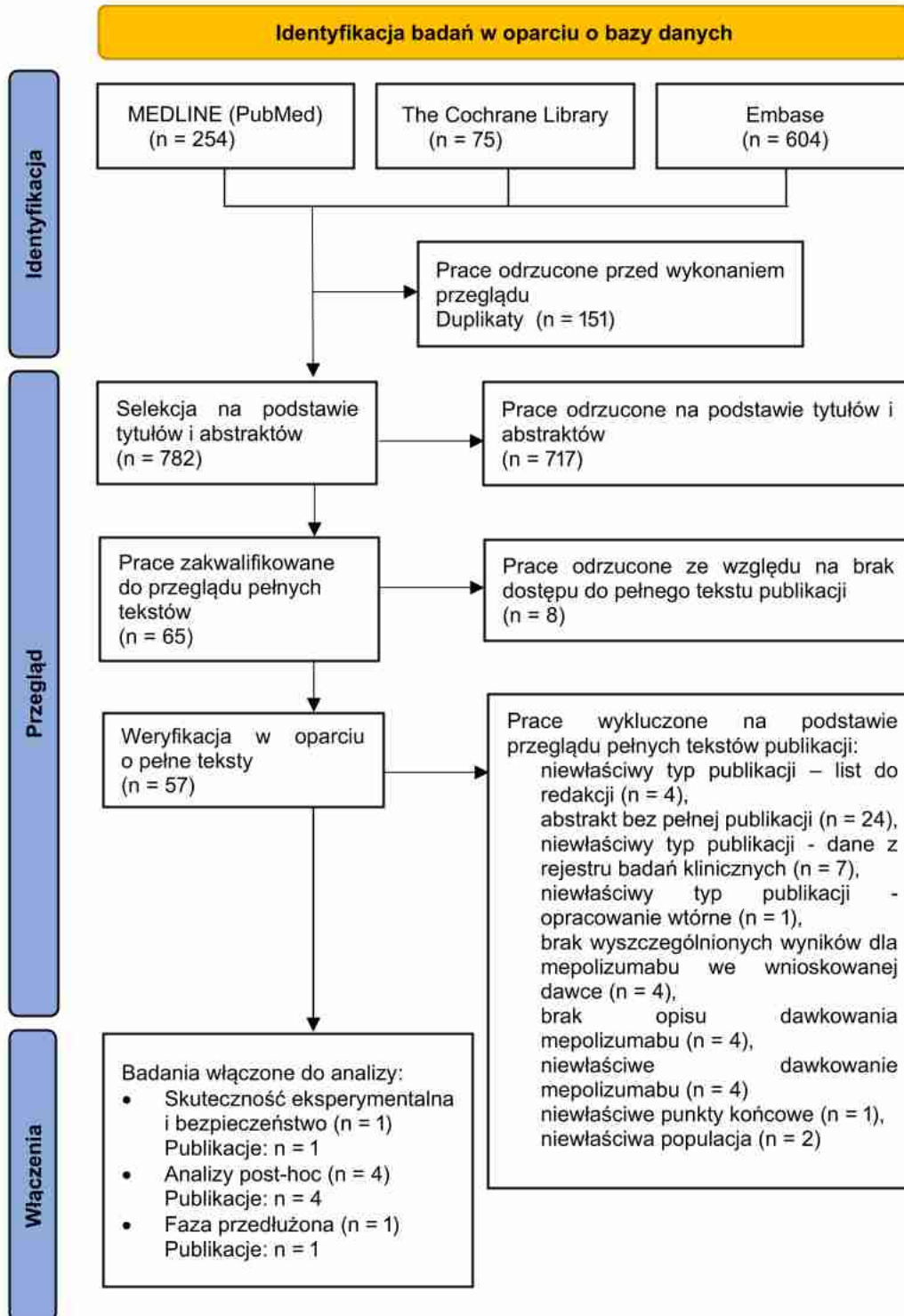
W toku przeszukiwań baz danych 933 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 57 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jedno badanie RCT (200622) (w jednej publikacji), cztery opracowania post-hoc (w czterech publikacjach) oraz jedno badanie jednoramienne (w jednej publikacji) będące przedłużeniem badania RCT. Nie odnaleziono żadnych publikacji dotyczących skuteczności praktycznej mepolizumabu, spełniających kryteria włączenia do opracowania.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1 Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.1.2 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 778 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

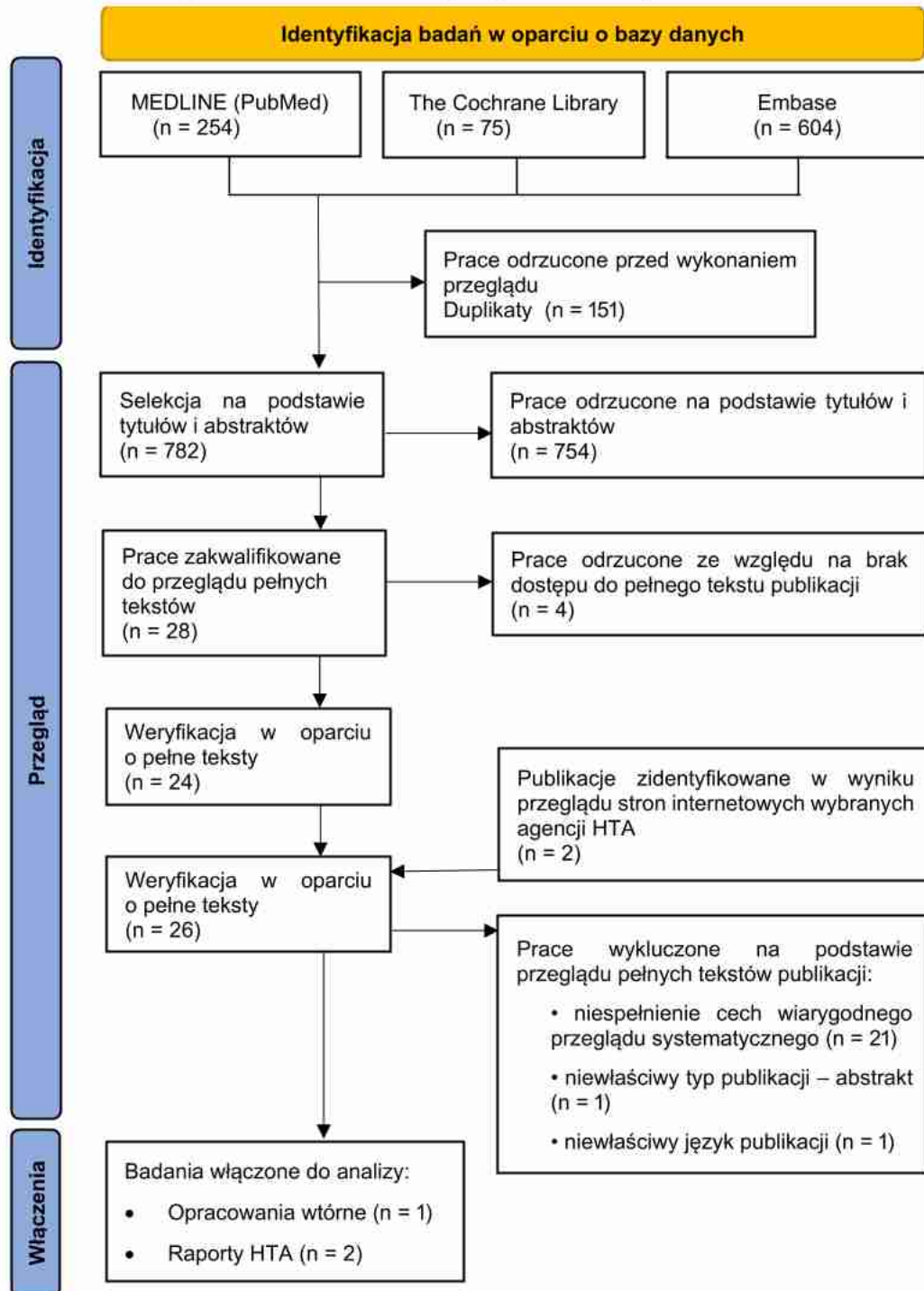
Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 17 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 1 pracę pełnotekstową, która opisywała 1 przegląd systematyczny dotyczący zastosowania mepolizumabu w analizowanej populacji (Alves Júnior 2021) oraz 2 raporty HTA (HAS 2022 i G-BA 2022).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2 Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania wtórne (diagram PRISMA).



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne (Alves Júnior 2021), w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu w leczeniu HES, które spełniło predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2.

Zidentyfikowane opracowanie wtórne podsumowano w Tab. 6.

Tab. 6. Opracowania wtórne.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Alves Júnior 2021	Badanie to nie jest finansowane przez żadną organizację/institucję/universytet.	<p>Cel Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu (MEP) w leczeniu zespołu hipereozynofilowego (HES)</p> <p>Przeszukane bazy Medline, Cochrane Library, Lilacs/Bireme</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Do marca 2021 r.</p>	<p>Populacja Dorośli i dzieci z HES, z negatywnym wynikiem testu na obecność translokacji genu fuzyjnej kinazy tyrozynowej FIP1L1-PDGFRA</p> <p>Interwencja Mepolizumab</p> <p>Metodyka Kryteriami włączenia były:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT i badania obserwacyjne z grupą kontrolną, które zostały opublikowane lub przedstawione w formie podsumowania w języku angielskim, hiszpańskim i portugalskim • Uczestnicy: Dorośli i dzieci z HES, z negatywnym wynikiem testu na obecność translokacji genu fuzyjnej kinazy tyrozynowej FIP1L1-PDGFRA • Interwencja: Stosowanie MEP w dowolnej dawce lub drodze podawania • Komparator: Inne metody leczenia, w tym placebo • Wyniki: Wskaźnik hospitalizacji związany z HES, zachorowanie lub pogorszenie choroby, nawrót choroby/niepowodzenie leczenia, działania niepożądane związane z leczeniem, • dawka prednizonu ≤ 10 mg/dzień przez ≥ 8 tygodni i liczba eozynofili < 600/ml przez ≥ 8 tygodni <p>Ostatecznie 3 artykuły zostały włączone do analizy.</p>	<p>Włączone badania Dot. mepolizumabu: Roufosse 2020, Roufosse 2010, Rothenberg 2008</p> <p>Wyniki Analizowane badania wykazały skuteczność leczenia mepolizumabem w zakresie zmniejszenia dawki prednizonu przyjmowanej przez pacjentów, zmniejszenia liczby eozynofili w krwi obwodowej oraz zmniejszenia liczby nawrotów choroby i przypadków niepowodzenia terapii.</p> <p>Wnioski Zaobserwowano pozytywne efekty w zakresie zmniejszenia dawki prednizonu i liczby eozynofili u kontrolowanych pacjentów, a także zmniejszenia liczby nawrotów/niepowodzeń terapeutycznych. Autorzy opracowania wskazują, że wyniki należy traktować ostrożnie, ze względu na niedobór badań, które umożliwiłyby odpowiednią ocenę stosowania MEP w różnych dawkach i drogach podawania w leczeniu HES, zarówno u pacjentów niekontrolowanych, jak i kontrolowanych klinicznie.</p>

3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 kontrolowane badanie kliniczne oraz 1 jednoramiennie badanie fazy przedłużonej, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Akronim badania Roufousse 2020 (200622)</p> <p>Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę GlaxoSmithKline</p>	<p>Badanie 3 fazy: Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe</p> <p>Interwencja Mepolizumab (300 mg podskórnice co 4 tygodnie) + SoC</p> <p>Komparator Placebo + SoC</p> <p>Czas obserwacji 32 tygodnie</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Świadoma zgoda: zdolność pacjentów do wyrażenia pisemnej świadomej zgody przed udziałem w badaniu, w tym zdolność do przestrzegania wymagań i ograniczeń wymienionych w formularzu zgody; • Wiek i płeć: Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 12 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody; • Rozpoznanie zespołu hipereozynofilowego (HES): Pacjenci, u których w momencie randomizacji zdiagnozowano HES trwający od co najmniej 6 miesięcy na podstawie przedmiotowych i podmiotowych objawów zajęcia i/lub dysfunkcji układu narządów, które mogą być bezpośrednio związane z eozynofilią we krwi >1500 komórek/μl odnotowaną co najmniej dwukrotnie i (lub) eozynofilia tkankowa bez dostrzegalnej przyczyny wtórnej (np. nadwrażliwość na lek, infekcja pasożytnicza robakami pasożytniczymi, infekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności [HIV], nowotwór niehematologiczny). Eozynofilię tkankową zdefiniowano jako występowanie jednego lub więcej z poniższych objawów w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Odsetek eozynofiliów przekraczający 20% wszystkich komórek jądrzastych w wycinkach szpiku kostnego. ○ Rozległy naciek tkanki przez eozynofile w porównaniu z normalnymi komórkami fizjologicznymi lub innymi komórkami zapalnymi lub obydwoma stwierdzony przez patologa. ○ Specyficzne barwienie skierowane przeciwko konkretnemu białku ziarnistemu eozynofiliów (np. głównemu białku zasadowemu) ujawniające rozległe zewnątrzkomórkowe odkładanie białek pochodzących z eozynofiliów, wskazujące na lokalną aktywację eozynofiliów. • Nasilenie choroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dwa lub więcej zaostrzeń HES w wywiadzie (zdefiniowanych jako udokumentowane pogorszenie objawów klinicznych związanych z HES lub liczba eozynofiliów we krwi wymagająca zwiększenia terapii) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Co najmniej jedno zaostrzenie HES w ciągu ostatnich 12 miesięcy niepowiązane ze zmniejszeniem dawki podczas terapii HES w ciągu 4 tygodni poprzedzających zaostrzenie. 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania. Zaostrzenie HES definiowano jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ objaw kliniczny związany z HES, w oparciu o udokumentowaną przez lekarza zmianę objawów klinicznych, wymagającą zwiększenia podtrzymującej dawki doustnych kortykosteroidów (OCS) o co najmniej 10 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę przez 5 dni lub zwiększenie/dodanie jakiegokolwiek terapii cytotoksycznej i/lub immunosupresyjnej w HES; lub ○ przyjęcie 2 lub więcej cykli OCS w okresie leczenia <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszego zaostrzenia choroby (umożliwiający ocenę prawdopodobieństwa pierwszego zaostrzenia w czasie), • odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w tygodniach 20. do 32., • roczna częstość zaostrzeń, • zmiana w nasileniu zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych (oceniana poprzez codzienne wypełnianie punktu 3 Krótkiego Inwentarza Zmęczenia (BFI) przy użyciu programu eDiary: zakres BFI wynosi 0-10; wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie zmęczenia), • zmiana poziomu eozynofiliów we krwi • zdarzenia niepożądane, • poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Liczba eozynofiliów we krwi podczas badania przesiewowego ≥ 1000 komórek/μl. ○ Otrzymywanie stabilnej dawki terapii HES przez 4 tygodnie przed randomizacją. Terapia HES mogąca obejmować (ale nie wyłącznie) doustne kortykosteroidy (OCS), terapię immunosupresyjną i cytotoksyczną. • Pacjentki w wieku rozrodczym kwalifikowały się do udziału w badaniu tylko wtedy, gdy nie były w ciąży ani w okresie laktacji oraz jeśli zgodziły się na konsekwentne i prawidłowe stosowanie akceptowalnej metody kontroli urodzeń w okresie od 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku do 4 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowana ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń (EGPA); • Zagrożające życiu HES lub zagrożające życiu choroby współistniejące z HES: stopień ciężkości choroby HES bezpośrednio zagrożający życiu, powodujący wysokie prawdopodobieństwo zgonu, włączenie pacjenta do badania możliwe w przypadku przerwania przebiegu choroby w ciągu 12 tygodni przed randomizacją; • Inne współistniejące schorzenia, mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta: Pacjenci, u których stwierdzono istniejące wcześniej, klinicznie istotne zaburzenia endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne, oddechowe lub jakiegokolwiek inne nieprawidłowości układowe niezwiązane z chorobą HES i niekontrolowane standardowym leczeniem; • Eozynofilia o nieznanym znaczeniu klinicznym; • Pomiar EKG: QTc > 450 ms lub QTc > 480 ms u pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa. Pacjenci byli wykluczani, jeśli podczas pierwszej wizyty w badaniu EKG stwierdzono nieprawidłowe wyniki badania EKG, jeżeli uznano je za istotne klinicznie i mające wpływ na udział pacjenta w badaniu w oparciu o ocenę badacza; • Uszkodzenie serca: pacjenci, u których przed badaniem przesiewowym w wywiadzie wystąpiło jakiegokolwiek klinicznie istotne uszkodzenie serca, które w opinii badacza mogłoby mieć wpływ na udział pacjenta w badaniu; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Nieprawidłowość/choroba wątroby: ALT >2,5 x GGN lub ALT >5 x GGN, jeśli udokumentowano HES z objawami wątrobowymi; bilirubina >1,5 x GGN (bilirubina izolowana >1,5 x GGN jest dopuszczalna, jeśli bilirubina jest frakcjonowana, a bilirubina bezpośrednia <35%); lub obecna czynna choroba wątroby bądź dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta, bezobjawowej kamicy żółciowej lub innej stabilnej przewlekłej choroby wątroby, zgodnie z oceną badacza); • Nowotwór złośliwy: Pacjenci z chłoniakiem w wywiadzie lub obecnie; lub pacjenci z obecnym nowotworem złośliwym lub chorobą nowotworową w przeszłości, w okresie remisji <12 miesięcy przed randomizacją. Pacjenci ze zlokalizowanym rakiem (tj. podstawnocomórkowym lub płaskonabłonkowym) skóry, który wycięto w celu wyleczenia, nie zostaną wykluczeni; • Status FIP1L1-PDGFRA: Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na translokację genu fuzyjnego kinazy tyrozynowej FIP1L1-PDGFRA; • Zakażenie: Pacjenci z przewlekłymi lub trwającymi aktywnymi zakażeniami wymagającymi leczenia ogólnoustrojowego, a także ci, u których w ciągu 4 tygodni przed randomizacją wystąpiły klinicznie istotne zakażenia wywołane wirusami, bakteriami i grzybami; • Zakażenie pasożytnicze: Pacjenci z istniejącą wcześniej infekcją robakami pasożytniczymi w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; • Niedobory odporności: Pacjenci ze znanym niedoborem odporności (np. HIV), innym niż wyjaśniony stosowaniem OCS lub innej terapii HES; • Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: Dowody na istnienie klinicznie istotnej nieprawidłowości w badaniu hematologicznym, biochemicznym lub badaniu przesiewowym moczu w próbce pobranej podczas badania przesiewowego, która w ocenie badacza może zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w związku z udziałem w badaniu; • Wcześniejszy mepolizumab: Pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali mepolizumab w ciągu 4 miesięcy przed randomizacją; • Leki zabronione: Pacjenci otrzymujący którykolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kortykosteroidy dożylnie lub podskórne w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. ○ Wszelkie inne przeciwciała monoklonalne w ciągu 30 dni od 5 okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) w momencie randomizacji. 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Inny produkt badany: Pacjenci, którzy byli leczeni badanym środkiem w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed randomizacją (w tym badane postaci produktów dostępnych na rynku); • Inne badanie kliniczne: Pacjenci, którzy obecnie biorą udział w jakimkolwiek innym interwencyjnym badaniu klinicznym; • Pacjenci niereagujący na OCS na podstawie odpowiedzi klinicznej lub liczby eozynofiliów we krwi; • Nadwrażliwość: Pacjenci, u których w przeszłości występowała nadwrażliwość na jakiegokolwiek przeciwcało monoklonalne lub jakiegokolwiek steroid lub produkt zawierający steroid; • Nadużywanie alkoholu/innych substancji: Pacjenci, u których podczas badania przesiewowego stwierdzono lub podejrzewa się nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych, co w opinii badacza może przeszkodzić pacjentowi w prawidłowym ukończeniu badania. <p>Liczba pacjentów N= 108 (ITT) Interwencja: n = 54 Komparator: n = 54</p>	
<p>Akronim badania Gleich 2021 (NCT03306043)</p> <p>Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę GlaxoSmithKline</p>	<p>Badanie fazy przedłużonej: Badanie typu open-label mające na celu dalszą ocenę bezpieczeństwa, korzyści klinicznej i farmakodynamiki mepolizumabu u pacjentów, którzy ukończyli wcześniej badanie 200622</p> <p>Interwencja Mepolizumab (300 mg podskórnym co 4 tygodnie) + SoC</p>	<p>Kryteria włączenia i wykluczenia: Do badania włączono pacjentów, którzy ukończyli 32-tygodniowy okres leczenia w ramach podwójnie zaślepionego badania 200622, lub którzy przedwcześnie wycofali się z leczenia w ramach badania, jednak byli oceniani do 32. tygodnia. Do badania włączono pacjentów z 36 ośrodków badawczych w 13 krajach (Argentyna, Belgia, Brazylia, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Rumunia, Hiszpania, Meksyk, Rosja, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone). Do badania nie kwalifikowali się pacjenci, u których w badaniu 200622 wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (AE), które spowodowało trwale wycofanie z leczenia w ramach badania. Inne kryteria wykluczenia zostały wcześniej określone dla badania 200622.</p>	<p>Pierwszorzędowe: Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE), • odsetek pacjentów z poważnymi AE (SAE), • odsetek pacjentów z AE o szczególnym znaczeniu (AESI) (wcześniej zidentyfikowanymi w ramach programu rozwoju klinicznego mepolizumabu) • odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwleukowymi (ADA). <p>Pozostałe: Inne punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kliniczne badania laboratoryjne, • parametry życiowe,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p data-bbox="425 255 548 311">Komparator Brak</p> <p data-bbox="425 343 582 399">Czas obserwacji 20 tygodni</p>		<ul data-bbox="1545 255 2038 766" style="list-style-type: none"> • ocena elektrokardiogramu. <p data-bbox="1500 287 2038 311">Eksploracyjne punkty końcowe (w oparciu o skuteczność):</p> <ul data-bbox="1545 319 2038 766" style="list-style-type: none"> • roczna częstość zaostrzeń choroby, • zmiana średniej dziennej dawki przyjmowanych OCS pomiędzy tygodniami 0-4 a tygodniami 16-20 (u pacjentów otrzymujących OCS w tygodniach 0 do 4), • odsetek pacjentów otrzymujących OCS w tygodniach 0 do 4, którzy osiągnęli zmniejszenie średniej dziennej dawki OCS o 50% lub więcej od tygodni 0-4 do tygodni 16-20, • odsetek pacjentów osiągających średnią dzienną dawkę OCS wynoszącą 7,5 mg lub mniej w tygodniach 16 do 20 (u pacjentów otrzymujących OCS w dawce 10 mg/d lub większej w tygodniach 0 do 4 [analiza post hoc]) • zmiana liczby eozynofiliów we krwi w porównaniu z wartością wyjściową.

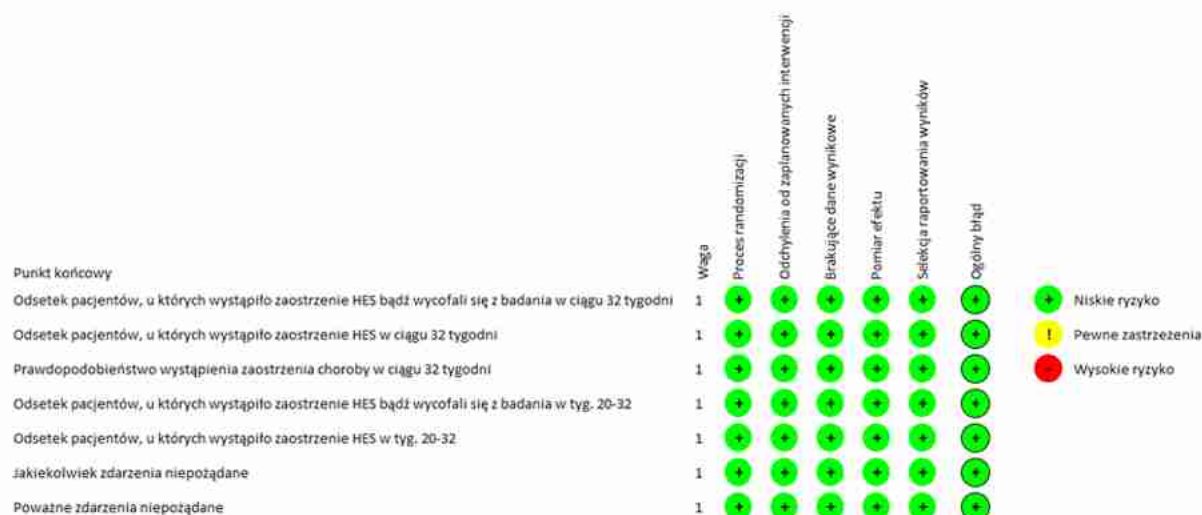
3.4 Ocena jakości informacji

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono siedem, najistotniejszych z punktu widzenia jednostki chorobowej punktów końcowych:

- Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania,
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania,
- Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia choroby w ciągu 32 tygodni,
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32,
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20-32
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego – patrz Rys. 3.

Rys. 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane



W przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych z badania 200622, dla wszystkich analizowanych domen uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. W badaniu 200622 randomizację przeprowadzono w prawidłowy sposób, a jej kod został poprawnie ukryty (randomizacja z wykorzystaniem scentralizowanego, komputerowego schematu, tj. randomizacja permutowanych bloków). W obu porównywanych ramionach leczenia uwzględniono taką samą liczbę pacjentów, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wejściowej charakterystyki demograficznej. Badanie określono jako podwójnie zaślepione. Pacjenci nie byli świadomi otrzymywanych interwencji (preparaty mepolizumabu i placebo miały identyczny wygląd i zostały przygotowane przez członków personelu, którzy byli świadomi podawanych interwencji, ale jak zaznaczono w publikacji, nie byli oni zaangażowani w ocenę wyników leczenia). Około 4% pacjentów nie ukończyło badania, przy czym w publikacji podano szczegółowe przyczyny wcześniejszego zakończenia badania, a analizowane punkty końcowe oceniono w populacji ITT, obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów. W przypadku wszystkich punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektów, takie same w obu analizowanych ramionach leczenia. Ponadto, jak wspomniano powyżej (badanie podwójnie zaślepione), klinicyści dokonujący oceny wyników leczenia, również byli zaślepieni na otrzymywane interwencje. W przypadku badania 200622, dysponowano protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia zespołu hipereozynofilowego. Biorąc pod uwagę heterogeny charakter choroby, wyzwaniem jest określenie odpowiedniego punktu końcowego umożliwiającego ocenę wpływu leczenia na aktywność choroby. Z tego względu autorzy skupili się na zaostrzeniach HES, stosując definicję obejmującą zmiany w objawach przedmiotowych lub podmiotowych: zwiększenie przyjmowanych dawek standardowego leczenia i/lub trwały wzrost liczby eozynofiliów we krwi (oba czynniki wskazują na brak kontroli choroby). Punkty końcowe zawarte w analizie skuteczności 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.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu, na którym oparto analizę, są:

- odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania. Zaostrzenie HES definiowano jako:
 - objaw kliniczny związany z HES, w oparciu o udokumentowaną przez lekarza zmianę objawów klinicznych, wymagającą zwiększenia podtrzymującej dawki

doustnych kortykosteroidów (OCS) o co najmniej 10 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę przez 5 dni lub zwiększenie/dodanie jakiejkolwiek terapii cytotoksycznej i/lub immunosupresyjnej w HES; lub

- przyjęcie 2 lub więcej cykli OCS w okresie leczenia

Drugorzędowe punkty końcowe stanowią:

- czas do pierwszego zaostrzenia choroby (umożliwiający ocenę prawdopodobieństwa pierwszego zaostrzenia w czasie),
- odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w tygodniach 20. do 32.,
- roczna częstość zaostrzeń,
- zmiana w nasileniu zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych (oceniana poprzez codzienne wypełnianie punktu 3 Krótkiego Inwentarza Zmęczenia (BFI) przy użyciu programu eDiary: zakres BFI wynosi 0-10; wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie zmęczenia),
- zmiana poziomu eozynofiliów we krwi
- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane.

Włączone do analizy badanie oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania. Zaostrzenie HES definiowano jako:
 - objaw kliniczny związany z HES, w oparciu o udokumentowaną przez lekarza zmianę objawów klinicznych, wymagającą zwiększenia podtrzymującej dawki doustnych kortykosteroidów (OCS) o co najmniej 10 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę przez 5 dni lub zwiększenie/dodanie jakiegokolwiek terapii cytotoksycznej i/lub immunosupresyjnej w HES; lub
 - przyjęcie 2 lub więcej cykli OCS w okresie leczenia,
- czas do pierwszego zaostrzenia choroby (umożliwiający ocenę prawdopodobieństwa pierwszego zaostrzenia w czasie),
- odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w tygodniach 20. do 32.,
- roczna częstość zaostrzeń,
- zmiana w nasileniu zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych (oceniana poprzez codzienne wypełnianie punktu 3 Krótkiego Inwentarza Zmęczenia (BFI) przy użyciu programu eDiary: zakres BFI wynosi 0-10; wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie zmęczenia),
- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane.

4.1.1 Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania 200622 stanowił odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania. HES definiowano jako:

- objaw kliniczny związany z HES, w oparciu o udokumentowaną przez lekarza zmianę objawów klinicznych, wymagającą zwiększenia podtrzymującej dawki doustnych kortykosteroidów (OCS) o co najmniej 10 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę przez 5 dni lub zwiększenie dawki/dodanie jakiegokolwiek terapii cytotoksycznej i/lub immunosupresyjnej stosowanej w HES (definicja A); lub
- przyjęcie 2 lub więcej cykli OCS w okresie leczenia (definicja B).

W publikacji Roufosse 2020 osobno raportowano wyniki uwzględniające oraz nieuwzględniające pacjentów, którzy wycofali się z badania w trakcie 32-tygodniowego okresu obserwacji. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy post hoc dla pacjentów, którzy doświadczyli zaostrzenia choroby spełniającego definicję A, przedstawioną powyżej. Ze względu na małą liczbę pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń zgodnych z definicją B, nie przeprowadzono analizy statystycznej zaostrzeń spełniających tę definicję. Ze względu na podział wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego zastosowany w publikacji Roufosse 2020, w niniejszej publikacji każdy z wyników przedstawiono osobno.

4.1.1.1 Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź którzy wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania

W zakresie odsetka pacjentów u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących mepolizumab w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania.

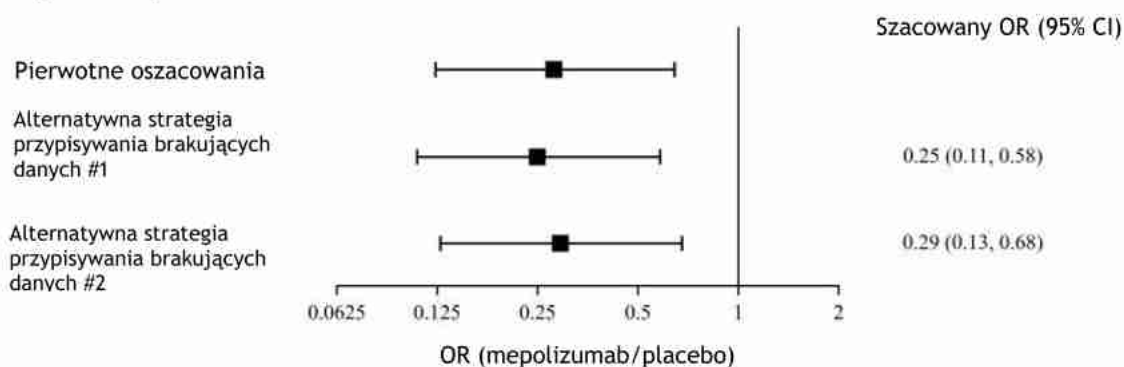
Horyzont badania	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania							
32 tyg.	15/54 (27,8%)	30/54 (55,6%)	0,31 (0,14; 0,69)	0,0040	-27,78 (-45,62; -9,93)	0,0023	3,60 NNTH (2,19; 10,07) NNT

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*)

* W publikacji dla tak zdefiniowanego punktu końcowego uzyskano inną wartość OR, w ramach niniejszej analizy przedstawiono własne wyniki.

Analiza regresji logistycznej była spójna z analizą pierwotną, a podobne wyniki uzyskano również w przypadku analiz wrażliwości i oceny wpływu brakujących danych na wyniki badania. Wyniki wspomnianych analiz przedstawiono na Rys. 4.

Rys. 4. Wyniki analiz wrażliwości.

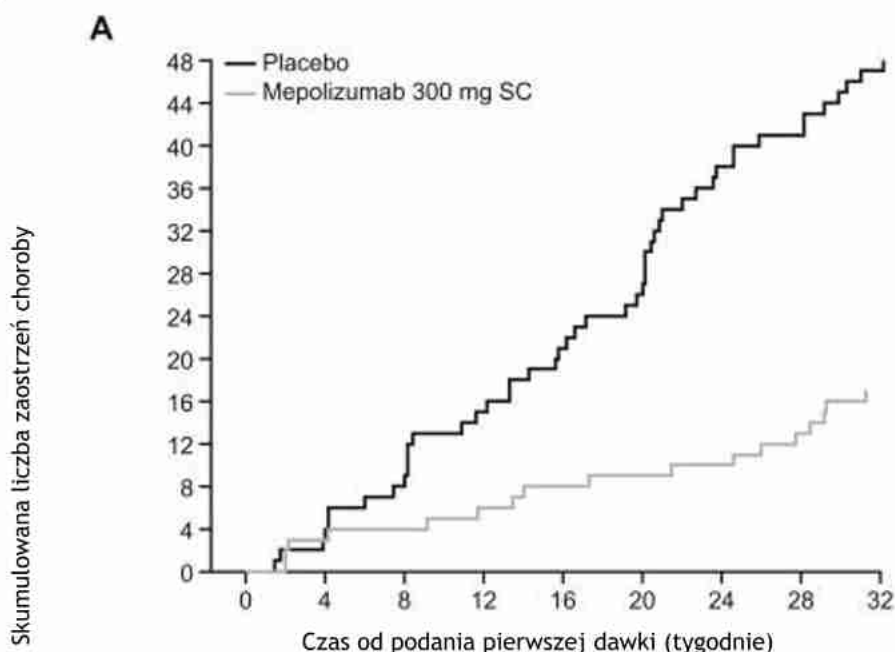


Opracowano na podstawie: Roufosse 2020

4.1.1.2 Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania.

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących mepolizumab w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Skumulowaną liczbę zaostrzeń choroby w czasie przedstawiono na Rys. 5. Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

Rys. 5. Skumulowana liczba zaostrzeń HES w czasie trwania badania.



Opracowano na podstawie: Roufosse 2020

Tab. 9. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania.

Horyzont badania	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania							
32 tyg.	14/54 (25,9%)	28/54 (51,9%)	0,33 (0,14; 0,73)	0,0065	-25,93 (-43,65; -8,20)	0,0041	3,86 NNTH (2,29; 12,20) NNT

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*)

4.1.1.3 Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES odpowiadających definicji A w 32-tygodniowym okresie badania.

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES odpowiadających definicji A w 32-tygodniowym okresie badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących mepolizumab w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 10.

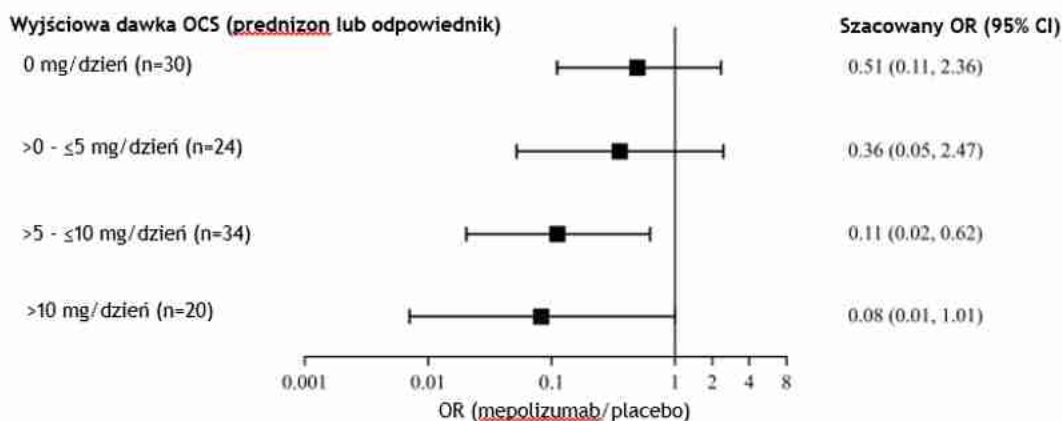
Tab. 10. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES odpowiadających definicji A w 32-tygodniowym okresie badania.

Horyzont badania	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania							
32 tyg.	12/54 (22,2%)	23/54 (42,6%)	0,39 (0,17; 0,89)	0,0257	-20,37 (-37,60; -3,14)	0,0205	4,91 NNTH (2,66; 31,85) NNT

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*)

Dodatkowo przeprowadzono analizę post hoc pierwszorzędnego punktu końcowego dla podgrup ustalonych według wyjściowej dawki przyjmowanych OCS. Analiza wykazała niewielką tendencję w kierunku zwiększania korzyści z przyjmowania mepolizumabu w porównaniu z placebo w miarę wzrostu wyjściowej dawki OCS przyjmowanej przez pacjentów. Wyniki analizy przedstawiono na Rys. 6.

Rys. 6. Wyniki analizy podgrup.



4.1.2 Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia HES

W zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących mepolizumab w odniesieniu do placebo, w przypadku efektów wyrażonych jako współczynnik ryzyka.

Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

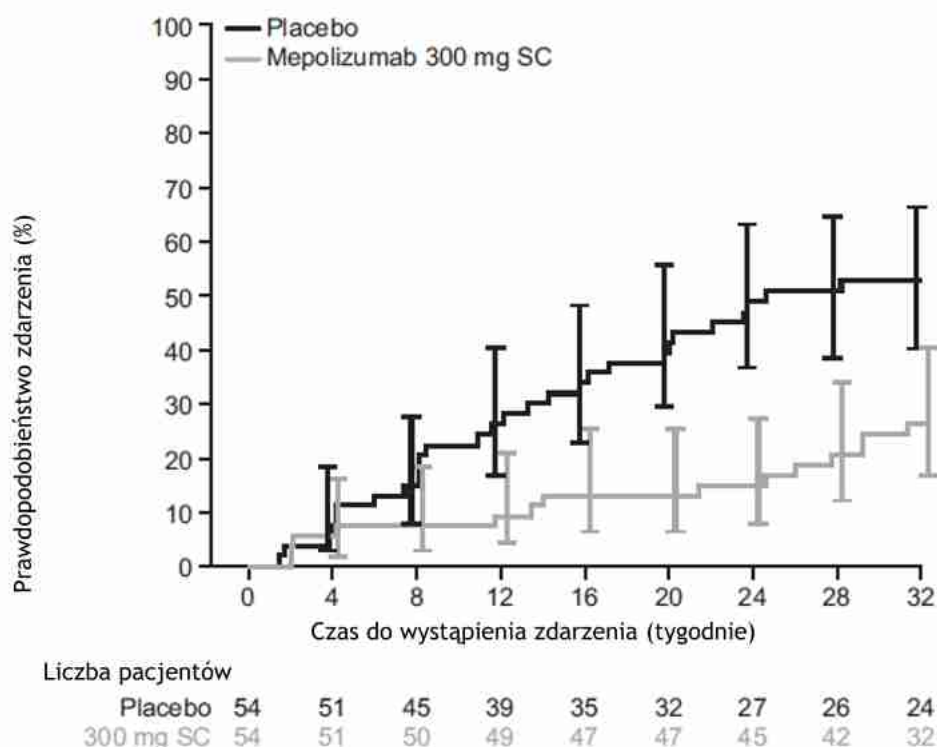
Tab. 11. Prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby do 32. tygodnia.

Interwencja	Komparator	HR	
		HR (95% CI)	Wartość p
Prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby do 32. tygodnia, % (95% CI)			
26,3 (16,5; 40,3)	52,7 (40,1; 66,5)	0,34 (0,18; 0,67)	0,002

HR - współczynnik ryzyka

Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby w czasie przedstawiono na Rys. 7.

Rys. 7 Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby



Opracowano na podstawie: Roufosse 2020

4.1.3 Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32.

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących mepolizumab w odniesieniu do placebo, w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32.

Interwencja	Komparator	OR	RD	

n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32						
9/54 (16,7%)	19/54 (35,2%)	0,37 (0,15; 0,91)	0,0311	-18,52 (-34,68; -2,36)	0,0247	5,40 NNTH (2,88; 42,34) NNT

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

4.1.4 Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20-32

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20-32, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących mepolizumab w odniesieniu do placebo, w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32.

Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32						
7/54 (13,0%)	17/54 (31,5%)	0,32 (0,12; 0,86)	0,0243	-18,52 (-33,81; -3,23)	0,0176	5,40 NNTH (2,96; 30,95) NNT

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

4.1.5 Skorygowana roczna częstość zaostrzeń choroby

W zakresie skorygowanej rocznej częstości zaostrzeń choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących mepolizumab w odniesieniu do placebo, w przypadku efektów wyrażonych jako współczynnik częstości. Ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia w okresie leczenia było o 66% niższe u pacjentów leczonych mepolizumabem w porównaniu z placebo.

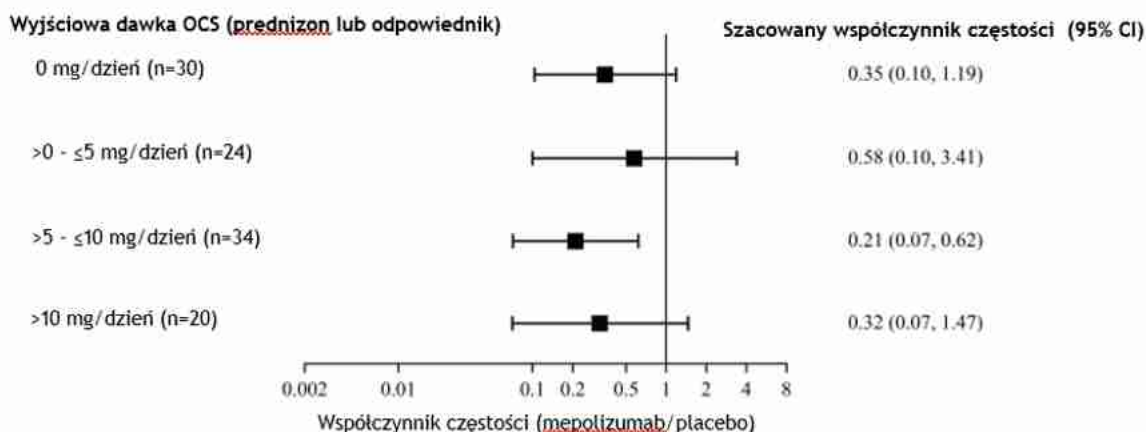
Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Skorygowana roczna częstość zaostrzeń choroby.

Interwencja	Komparator	Współczynnik częstości	
		Współczynnik częstości (95% CI)	Wartość p
Skorygowana roczna częstość zaostrzeń choroby			
0,5	1,46	0,34 (0,19; 0,63)	<0,001

Wyniki analizy post hoc według wyjściowej dawki OCS wykazały, że różnica między podgrupami leczenia była podobna niezależnie od przyjmowanej dawki wyjściowej OCS. Wyniki analizy przedstawiono na Rys. 8.

Rys. 8. Wyniki analizy podgrup.



4.1.6 Zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych

W zakresie zmiany nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących mepolizumab w odniesieniu do placebo.

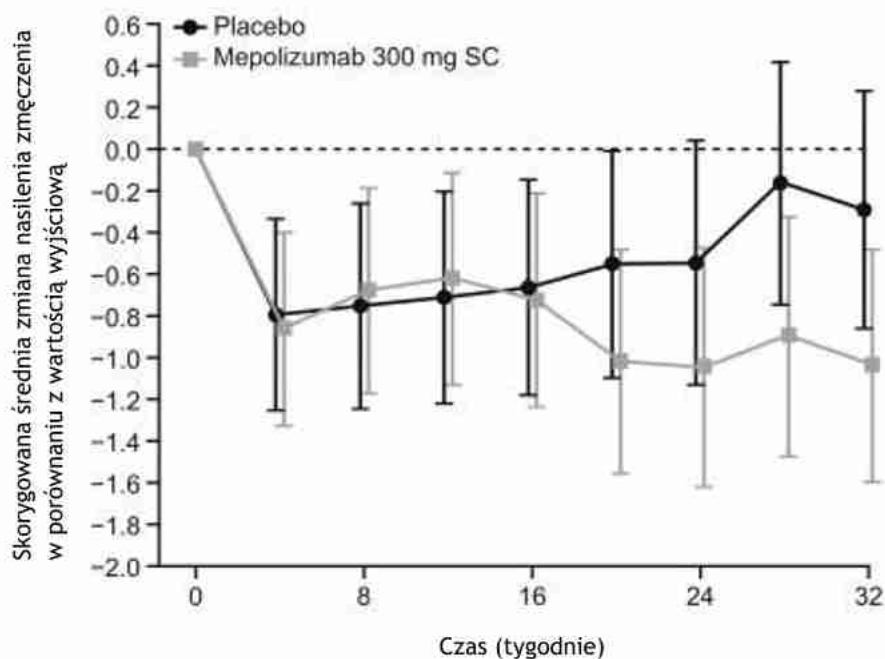
Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych.

Interwencja	Komparator	Wartość p
Zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych		
-0,66	0,32	0,04

Nasilenie zmęczenia oceniano na podstawie wyników dla punktu 3 Krótkiego Inwentarza Zmęczenia (BFI) rejestrowanych codziennie; dla każdego pacjenta analizowano średni wynik z 7 dni poprzedzających każdy punkt czasowy (zakres 0-10; wyższy wynik oznaczał większe nasilenie zmęczenia). Skorygowaną średnią zmianę nasilenia zmęczenia w porównaniu z wartością wyjściową przedstawiono na Rys. 9.

Rys. 9. Skorygowana średnia zmiana nasilenia zmęczenia w porównaniu z wartością wyjściową.



4.1.7 Zmiana poziomu eozynofiliów we krwi

W 2. tygodniu skorygowana średnia geometryczna liczby eozynofiliów we krwi u pacjentów otrzymujących mepolizumab uległa znacznemu zmniejszeniu w porównaniu z wartością wyjściową (z 1460 komórek/ μ l do 170 komórek/ μ l). Zmniejszenie to osiągnęło maksymalny poziom w 8. tygodniu badania i utrzymywało się do 32. tygodnia. W 32. tygodniu u pacjentów otrzymujących mepolizumab obserwowano zmniejszenie liczby eozynofiliów w porównaniu z wartością wyjściową we krwi o 92% w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (średnia liczba eozynofiliów we krwi obliczona metodą najmniejszych kwadratów w 32. tygodniu dla tych grup wynosiła odpowiednio 70 i 900 komórek/ μ l). Wyniki przedstawiono w Tab. 16 oraz na Rys. 10 i Rys. 11.

Tab. 16. Stosunek liczby eozynofiliów we krwi w 32. tygodniu do wartości wyjściowych*.

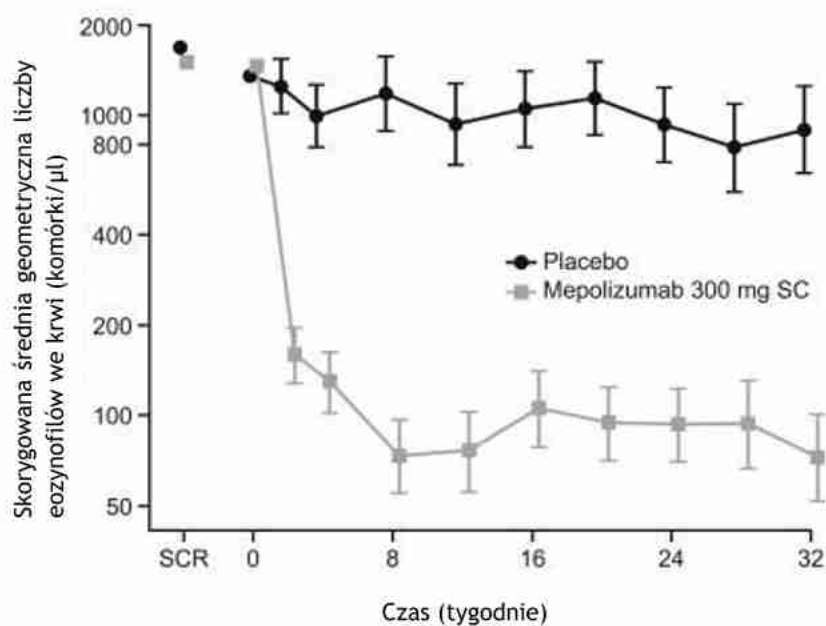
Parametr	Komparator (N=54)	Interwencja (N=54)	Stosunek (interwencja vs. komparator) (95% CI)*, wartość p
Pacjenci z dostępnymi danymi w tygodniu 32., n	49	47	-

Parametr	Komparator (N=54)	Interwencja (N=54)	Stosunek (interwencja vs. komparator) (95% CI)*, wartość p
Średnia LS (logarytmy SE), komórki/ μ l	900 (0,169)	70 (0,170)	-
Stosunek średniej LS do wartości bazowej (logarytmy SE)	0,63 (0,169)	0,05 (0,170)	0,08 (0,05; 0,13); <0,001

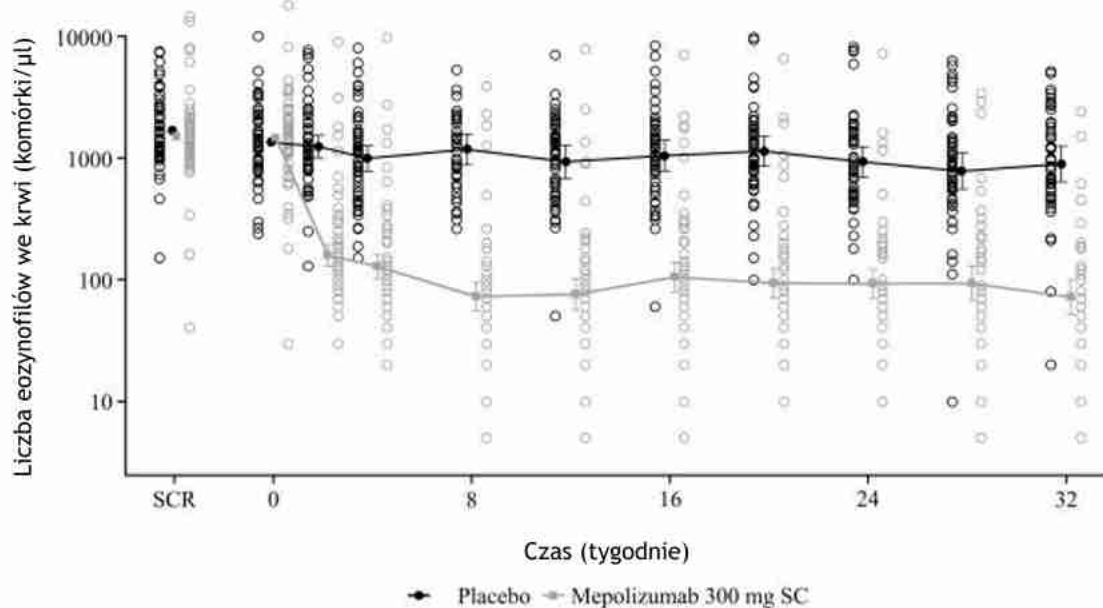
*Dane zostały przekształcone logarymicznie przed analizą; wartości zerowe zastąpiono wartością 0,005 przed przekształceniem logarymicznym.

CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy.

Rys. 10. Skorygowana średnia geometryczna liczby eozynofiliów we krwi



Rys. 11. Liczba eozynofiliów we krwi - HES.



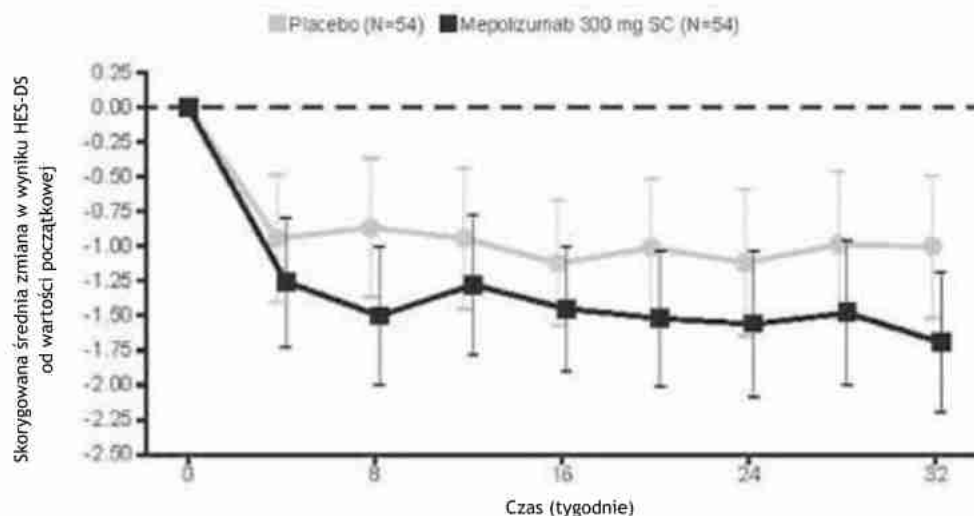
4.1.8 Zmiana nasilenia objawów HES na podstawie HES-DS w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych

Na początku badania domeny objawów zostały zidentyfikowane przez pacjentów jako najbardziej uciążliwe z następującą częstością: objawy ze strony układu oddechowego (56%), objawy skórne (49%), bóle mięśni/stawów (41%), objawy ze strony nosa/zatok (38%), bóle/wzdęcia brzucha (37%) i dreszcze/poty (14%). Mediana (zakres) wyjściowych wyników HES-DS była podobna u pacjentów otrzymujących mepolizumab w porównaniu z placebo [4,18 (0,3 - 9,4) w porównaniu z 4,37 (0,0 - 9,2)]. Stosowanie mepolizumabu wiązało się ze statystycznie istotną poprawą w porównaniu z placebo w zakresie zmiany od wyjściowego wyniku HES-DS w tygodniu 32 ($p = 0,001$). Mediana zmiany od wartości wyjściowych przy zastosowaniu mepolizumabu wyniosła -1,19 w porównaniu z -0,13 w przypadku placebo. Analiza parametryczna wykazała poprawę wyników u pacjentów otrzymujących mepolizumab w porównaniu z placebo już po przyjęciu pierwszej dawki (4. tydzień; Rys. 12); poprawa ta utrzymywała się w czasie. Skorygowana średnia zmiana od wartości początkowej w 32. tygodniu wyniosła -0,69 [95% CI = (-1,42; 0,03)].

Tab. 17. Różnica w średnim wyniku HES-DS w tygodniu 32 w całej populacji.

Domena	Zmiana wyniku od wartości wyjściowych		Interwencja vs komparator	Wartość p
	Interwencja	Komparator		
Wynik HES-DS, cała populacja, różnica średnich (95% CI)				
Całkowity wynik HES-DS	-1,19	-0,13	-0,69 (-1,42; 0,03)	0,001

Rys. 12 Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w punktacji HES-DS w całkowitej populacji pacjentów w całym 32-tygodniowym okresie badania



W analizie dla poszczególnych domen w całej populacji, u pacjentów otrzymujących mepolizumab zaobserwowano poprawę w porównaniu z placebo we wszystkich domenach z wyjątkiem objawów skórnych, przy czym różnica w domenie dreszczy/potów nie była istotna statystycznie ($p = 0,05$ dla domeny dreszczy/potów, $p < 0,05$ dla wszystkich innych objawów pozaskórnych). Żaden pacjent z grupy mepolizumabu nie doświadczył pogorszenia objawów choroby. Wyniki analizy parametrycznej były zgodne z analizą nieparametryczną, pokazując większą redukcję punktacji określającej nasilenie objawów dla mepolizumabu w porównaniu z placebo (Tab. 18). W przypadku analizy wyników dla poszczególnych domen u tych pacjentów, którzy zgłaszali daną domenę jako najbardziej uciążliwą na początku badania, zaobserwowano istotną statystycznie poprawę u pacjentów otrzymujących mepolizumab w porównaniu z placebo w przypadku objawów oddechowych ($p = 0,01$). Nieistotną statystycznie poprawę liczbową zaobserwowano dla wszystkich innych domen z wyjątkiem skóry. Analiza parametryczna dodatkowo potwierdziła te ustalenia (Tab. 18).

Tab. 18. Różnica w średnim wyniku HES-DS według domeny w tygodniu 32 w całej populacji i w podgrupie pacjentów, którzy na początku badania zgłosili daną domenę jako najbardziej uciążliwą.

Domena	Liczba pacjentów*		Interwencja vs komparator	Wartość p
	Interwencja	Komparator		
Wynik HES-DS, cała populacja, różnica średnich (95% CI)				
Ból brzucha/wzdęcia	50	47	-0,70 (-1,39, 0,00)	0,049
Oddychanie	50	47	-0,91 (-1,68, -0,13)	0,022
Dreszcze/poty	50	47	-0,78 (-1,47, -0,09)	0,026
Mięśnie/stawy	50	47	-0,76 (-1,52, 0,01)	0,052
Nos/zatoki	50	47	-0,75 (-1,53, 0,03)	0,059
Skóra	50	47	-0,25 (-1,04, 0,53)	0,522
Wynik HES-DS, pacjenci zgłaszający domenę jako najbardziej uciążliwą, różnica średnich (95% przedział ufności)†				
Ból brzucha/wzdęcia	15	23	-1,18 (-2,43, 0,06)	0,062
Oddychanie	28	29	-1,44 (-2,56, -0,32)	0,013
Dreszcze/poty	10	3	-1,75 (-3,74, 0,25)	0,081
Mięśnie/stawy	23	19	-0,91 (-2,37, 0,56)	0,216
Nos/zatoki	21	17	-0,65 (-2,03, 0,73)	0,346
Skóra	23	21	0,16 (-1,21, 1,52)	0,815

*Liczba pacjentów, dla których analizowano dane

†Różnica średnich pokazana tylko dla pacjentów, dla których dostępne były dane w 32. tygodniu

HES-DS – skala oceny objawów zespołu hipereozynofilowego (ang. *hypereosinophilic syndrome daily symptoms*); OCS – doustne kortykosteroidy; SC – podanie podskórne.

4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia mepolizumabem + SoC i SoC. W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie dane raportowane w badaniu 200622. W przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami, tj. dodanie mepolizumabu do standardowego postępowania nie przyczynia się do pogorszenia profilu bezpieczeństwa. Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 19.

Tab. 19. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu 200622.

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane							
Ogółem	47/54 (87,0%)	48/54 (88,9%)	0,84 (0,26; 2,68)	0,7676	-1,85 (-14,12; 10,42)	0,7674	-
Dowolne zdarzenie, które nastąpiło w trakcie terapii	47/54 (87,0%)	48/54 (88,9%)	0,84 (0,26; 2,68)	0,7676	-1,85 (-14,12; 10,42)	0,7674	-
Zdarzenie powiązane ze stosowanym leczeniem*	7/54 (13,0%)	12/54 (22,2%)	0,52 (0,19; 1,45)	0,2110	-9,26 (-23,51; 5,00)	0,2030	-
Zdarzenie prowadzące do przerwania terapii	2/54 (3,7%)	0/54 (0,0%)	5,19 (0,24; 110,70)	0,2915	3,70 (-2,35; 9,75)	0,2302	-
Zdarzenie prowadzące do wycofania pacjenta z badania	2/54 (3,7%)	1/54 (1,9%)	2,04 (0,18; 23,17)	0,5658	1,85 (-4,34; 8,04)	0,5576	-
Poważne zdarzenia niepożądane							
Ogółem	9/54 (16,7%)	10/54 (18,5%)	0,88 (0,33; 2,37)	0,8006	-1,85 (-16,21; 12,51)	0,8004	-
Dowolne zdarzenie, które nastąpiło w trakcie terapii	8/54 (14,8%)	10/54 (18,5%)	0,77 (0,28; 2,12)	0,6062	-3,70 (-17,74; 10,34)	0,6051	-
Zdarzenie powiązane z leczeniem*	0/54 (0,0%)	0/54 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,55; 3,55)	1,0000	-
Zdarzenie zakończone zgonem	0/54 (0,0%)	1/54 (1,9%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4969	-1,85 (-6,83; 3,13)	0,4663	-
Wstrząs anafilaktyczny	1/54 (1,9%)	0/54 (0,0%)	3,06 (0,12; 76,70)	0,4969	1,85 (-3,13; 6,83)	0,4663	-
Reakcje ogólnoustrojowe lub miejscowe występujące w trakcie leczenia							
Reakcje ogólnoustrojowe §	0/54 (0,0%)	1/54 (1,9%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4969	-1,85 (-6,83; 3,13)	0,4663	-
Reakcje miejscowe	2/54 (3,7%)	4/54 (7,4%)	0,48 (0,08; 2,74)	0,4097	-3,70 (-12,32; 4,91)	0,3993	-
Nowotwory złośliwe¶							
Ogółem	1/54 (1,9%)	0/54 (0,0%)	3,06 (0,12; 76,70)	0,4969	1,85 (-3,13; 6,83)	0,4663	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia#							
Zapalenie oskrzeli	10/54 (18,5%)	8/54 (14,8%)	1,31 (0,47; 3,61)	0,6062	3,70 (-10,34; 17,74)	0,6051	-
Biegunka	7/54 (13,0%)	5/54 (9,3%)	1,46 (0,43; 4,92)	0,5420	3,70 (-8,13; 15,54)	0,5396	-
Ból głowy	7/54 (13,0%)	7/54 (13,0%)	1,00 (0,33; 3,07)	1,0000	0,00 (-12,67; 12,67)	1,0000	-
Zapalenie nosogardzieli	7/54 (13,0%)	7/54 (13,0%)	1,00 (0,33; 3,07)	1,0000	0,00 (-12,67; 12,67)	1,0000	-
Ból kończyny	2/54 (3,7%)	6/54 (11,1%)	0,31 (0,06; 1,60)	0,1609	-7,41 (-17,19; 2,37)	0,1376	-
Świąd	7/54 (13,0%)	4/54 (7,4%)	1,86 (0,51; 6,77)	0,3456	5,56 (-5,80; 16,92)	0,3378	-

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Nieżyt nosa	6/54 (11,1%)	5/54 (9,3%)	1,23 (0,35; 4,28)	0,7507	1,85 (-9,55; 13,26)	0,7503	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	2/54 (3,7%)	8/54 (14,8%)	0,22 (0,04; 1,09)	0,0645	-11,11 (-21,84; -0,38)	0,0424	-
Zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, które wystąpiły w trakcie leczenia**							
Arytmia	0/54 (0,0%)	1/54 (1,9%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4969	-1,85 (-6,83; 3,13)	0,4663	-
Migotanie przedsionków	1/54 (1,9%)	0/54 (0,0%)	3,06 (0,12; 76,70)	0,4969	1,85 (-3,13; 6,83)	0,4663	-
Blok lewej odnogi pęczka Hisa	0/54 (0,0%)	1/54 (1,9%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4969	-1,85 (-6,83; 3,13)	0,4663	-
Kołatanie serca	0/54 (0,0%)	2/54 (3,7%)	0,19 (0,01; 4,11)	0,2915	-3,70 (-9,75; 2,35)	0,2302	-
Kardiomiopatia restrykcyjna	1/54 (1,9%)	0/54 (0,0%)	3,06 (0,12; 76,70)	0,4969	1,85 (-3,13; 6,83)	0,4663	-
Tachykardia	1/54 (1,9%)	0/54 (0,0%)	3,06 (0,12; 76,70)	0,4969	1,85 (-3,13; 6,83)	0,4663	-

eCRF - elektroniczna Karta Obserwacji Pacjenta (ang. Case Report Form); MedDRA - Słownik Medyczny dla Działań Regulacyjnych (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities); AE - zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional harmful endpoint)

* Grupy były maskowane w momencie przypisywania statusu przez badaczy.

† Zgłoszono jeden przypadek śmiertelny (z powodu HES, zapalenia płuc, niewydolności oddechowej i wstrząsu septycznego), ale nie uznano tego za związane z leczeniem.

‡ Badacz nie uznał tego zdarzenia za reakcję ogólnoustrojową spełniającą kryteria anafilaksji Sampsona.

§ Identyfikowany przez badacza w eCRF przeznaczonej do gromadzenia danych na temat reakcji ogólnoustrojowych.

|| Zidentyfikowany przez badacza w eCRF zaprojektowanej w celu gromadzenia danych na temat reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

¶ Identyfikowane na podstawie wcześniej określonych standardowych zapytań MedDRA.

Zgłaszane u ≥10% pacjentów w dowolnej grupie leczenia.

** AE w klasie układów i narządów zaburzeń serca.

4.3 Badanie fazy przedłużonej

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dodatkowo badanie jednoramienne - NCT03306043 będące przedłużeniem badania RCT (200622).

Wyniki badania fazy przedłużonej przedstawiono poniżej. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE),
- odsetek pacjentów z poważnymi AE (SAE),
- odsetek pacjentów z AE o szczególnym znaczeniu (AESI) (wcześniej zidentyfikowanymi w ramach programu rozwoju klinicznego mepolizumabu)
- odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwleukowymi (ADA).
- kliniczne badania laboratoryjne,
- parametry życiowe,
- ocena elektrokardiogramu.
- roczna częstość zaostrzeń choroby,
- zmiana średniej dziennej dawki przyjmowanych OCS pomiędzy tygodniami 0-4 a tygodniami 16-20 (u pacjentów otrzymujących OCS w tygodniach 0 do 4),
- odsetek pacjentów otrzymujących OCS w tygodniach 0 do 4, którzy osiągnęli zmniejszenie średniej dziennej dawki OCS o 50% lub więcej od tygodni 0-4 do tygodni 16-20,
- odsetek pacjentów osiągających średnią dzienną dawkę OCS wynoszącą 7,5 mg lub mniej w tygodniach 16 do 20 (u pacjentów otrzymujących OCS w dawce 10 mg/d lub większej w tygodniach 0 do 4 [analiza post hoc]),
- zmiana liczby eozynofiliów we krwi w porównaniu z wartością wyjściową.

4.3.1 Profil bezpieczeństwa

Spośród 104 pacjentów, którzy ukończyli podwójnie zaślepienie badanie RCT 200622, 98% (n = 102; pacjenci wcześniej przyjmujący placebo: n = 52; pacjenci wcześniej przyjmujący mepolizumab: n = 50) włączono do badania fazy przedłużonej. W badaniu tym wszyscy pacjenci otrzymywali mepolizumab przez średnio 4,6 miesiąca. Wszystkich 102 włączonych pacjentów włączono do populacji bezpieczeństwa. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z podziałem na pacjentów wcześniej otrzymujących placebo i pacjentów wcześniej otrzymujących mepolizumab przedstawiono w Tab. 20 oraz Tab. 21.

Tab. 20. Zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane (AE)	Pacjenci, n (%)		
	Mepolizumab 300 mg		
	Wcześniejsze placebo (n = 52)	Wcześniejszy mepolizumab (n = 50)	Wszyscy pacjenci (n = 102)
Dowolne zdarzenie niepożądane			
Ogółem	40 (77)	26 (52)	66 (65)
Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia			
Ogółem	38 (73)	24 (48)	62 (61)
Najczęstsze* AE w trakcie leczenia, według preferowanej terminologii			
Biegunka	8 (15)	4 (8)	12 (12)
Świąd	4 (8)	3 (6)	7 (7)
Ból głowy	4 (8)	2 (4)	6 (6)
Wymioty	6 (12)	0	6 (6)
Ból stawów	4 (8)	1 (2)	5 (5)
Zaparcie	2 (4)	3 (6)	5 (5)
Zapalenie nosogardzieli	2 (4)	3 (6)	5 (5)
Mdłości	3 (6)	2 (4)	5 (5)
Zapalenie zatok	2 (4)	3 (6)	5 (5)
Związane z leczeniem† AE, według klasyfikacji układów i narządów			
Ogółem	11 (21)	4 (8)	15 (15)
Zaburzenia ogólne i reakcje miejscowe	3 (6)	3 (6)	6 (6)
Zaburzenia układu nerwowego	3 (6)	1 (2)	4 (4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 (8)	0	4 (4)
Zakażenia i zarażenia	2 (4)	0	2 (2)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 (2)	0	1 (<1)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 (2)	0	1 (<1)
Zaburzenia psychiczne	1 (2)	0	1 (<1)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 (2)	0	1 (<1)
AE prowadzące do przerwania badanego leczenia			
Ogółem	1 (2)	0	1 (<1)
AE prowadzące do wycofania się z badania			
Ogółem	1 (2)	0	1 (<1)
AE występujące po leczeniu‡, według klasy układów i narządów			
Ogółem	6 (12)	5 (10)	11 (11)
Zakażenia i zarażenia	2 (4)	2 (4)	4 (4)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3 (6)	0	3 (3)
Zaburzenia ogólne i reakcje miejscowe§	2 (4)	1 (2)	3 (3)
Zaburzenia układu nerwowego	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0	1 (2)	1 (<1)
Schorzenia ucha i błędnika	1 (2)	0	1 (<1)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 (2)	0	1 (<1)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0	1 (2)	1 (<1)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 (2)	0	1 (<1)
AE zakończone zgonem			
Ogółem	0	0	0

AE - zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); MedDRA - Słownik Medyczny dla Działań Regulacyjnych (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities)

* Zgłaszane dla $\geq 5\%$ pacjentów.

† Według oceny badacza.

‡ Definiowane jako działania niepożądane, które rozpoczęły się później niż 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki mepolizumabu.

Tab. 21. Poważne zdarzenia niepożądane.

Poważne zdarzenia niepożądane (AE)	Pacjenci, n (%)		
	Mepolizumab 300 mg		
	Wcześniejsze placebo (n = 52)	Wcześniejszy mepolizumab (n = 50)	Wszyscy pacjenci (n = 102)
Dowolne poważne zdarzenie niepożądane (SAE)			
Ogółem	6 (12)	3 (6)	9 (9)
SAE występujące w trakcie leczenia, według preferowanej terminologii			
Ogółem	6 (12)	2 (4)	8 (8)
Bakteriemia	0	1 (2)	1 (<1)
Zapalenie jelita grubego wywołane przez Clostridium difficile	0	1 (2)	1 (<1)
Zapalenie uchyłków	0	1 (2)	1 (<1)
Eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit	1 (2)	0	1 (<1)
Infekcja przewodu pokarmowego	1 (2)	0	1 (<1)
Infekcyjne zaostrzenie rozstrzeni oskrzeli	1 (2)	0	1 (<1)
Zwichnięcie stawu	1 (2)	0	1 (<1)
Infekcja Mycobacterium abscessus	0	1 (2)	1 (<1)
Ropień okołowątrobowy	0	1 (2)	1 (<1)
Chłoniak z obwodowych komórek T nieokreślony	1 (2)	0	1 (<1)
Zapalenie płuc	1 (2)	0	1 (<1)
Zapalenie zatok	1 (2)	0	1 (<1)
SAE występujące w trakcie leczenia związane z leczeniem*, według klasy układów i narządów oraz preferowanej terminologii			
Ogółem	1 (2)	0	1 (<1)
Zakażenia i zarażenia	1 (2)	0	1 (<1)
Zapalenie zatok	1 (2)	0	1 (<1)
SAE prowadzące do przerwania leczenia objętego badaniem			
Ogółem	0	0	0
SAE prowadzące do wycofania się z badania			
Ogółem	0	0	0
SAE występujące po leczeniu†, według klasy układów i narządów i preferowanej terminologii			
Ogółem	0	1 (2)	1 (<1)

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0	1 (2)	1 (<1)
Zespół hipereozynofilowy†	0	1 (2)	1 (<1)
SAE zakończone zgonem			
Ogółem	0	0	0
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)			
Reakcje ogólnoustrojowe§			
Ogółem	3 (6)	0	3 (3)
Anafilaksja	0	0	0
Reakcje alergiczne (nadwrażliwość typu I)	2 (4)	0	2 (2)
Inne reakcje ogólnoustrojowe	2 (4)	0	2 (2)
Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia§			
Ogółem	3 (6)	3 (6)	6 (6)
Wszystkie infekcje¶			
Ogółem	18 (35)	18 (36)	36 (35)
Potencjalne infekcje oportunistyczne#			
Ogółem	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Infekcja bakterią M abscessus	0	1 (2)	1 (1)
Opryszczka jamy ustnej	1 (2)	0	1 (1)
Nowotwory¶¶			
Ogółem	3 (6)	1 (2)	4 (4)
Łagodny nowotwór piersi	0	1 (2)	1 (1)
Choroba Bowena	1 (2)	0	1 (1)
Chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony	1 (2)	0	1 (1)
Mięśniak macicy	1 (2)	0	1 (1)
Nowotwory złośliwe**			
Ogółem	2 (4)	0	2 (2)
Choroba Bowena	1 (2)	0	1 (1)
Chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony	1 (2)	0	1 (1)
Zaburzenia serca¶¶			
Ogółem	2 (4)	0	2 (2)
Blok prawej odnogi pęczka Hisa	1 (2)	0	1 (1)
Kołatanie serca	1 (2)	0	1 (1)
Poważne AESI			
Infekcje¶	3 (6)	2 (4)	5 (5)
Zaburzenia serca¶¶	0	0	0
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe i zakrzepowo-zatorowe**	0	0	0

SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event); MedDRA - Słownik Medyczny dla Działań Regulacyjnych (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities)

Poważne zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane: (1) śmiertelne, (2) zagrażające życiu, (3) wymagające hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, (4) powodujące trwałą niepełnosprawność lub niesprawność, (5) powodujące wrodzone wady lub anomalie, lub (6) inne.

*Według oceny badacza.

†Zdefiniowane jako SAE, które rozpoczęły się później niż 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki mepolizumabu.

‡Podczas tego zdarzenia zarejestrowano liczbę eozynofiliów we krwi wynoszącą 120 komórek/ μ l. Zdarzenie to zostało zidentyfikowane przez badacza prowadzącego jako „zaostrenie HES” (dosłownie).

§Identyfikowane przez badacza w formularzach opisów przypadków przeznaczonych do gromadzenia danych na temat reakcji ogólnoustrojowych i reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

||Uważane przez badacza za reprezentatywne reakcje ogólnoustrojowe spełniające kryteria anafilaksji Sampsona.

¶|Preferowane terminy w klasach układów i narządów dotyczące zakażeń i zarażeń, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym cyst i polipów) oraz zaburzeń serca (MedDRA wersja 22.1).

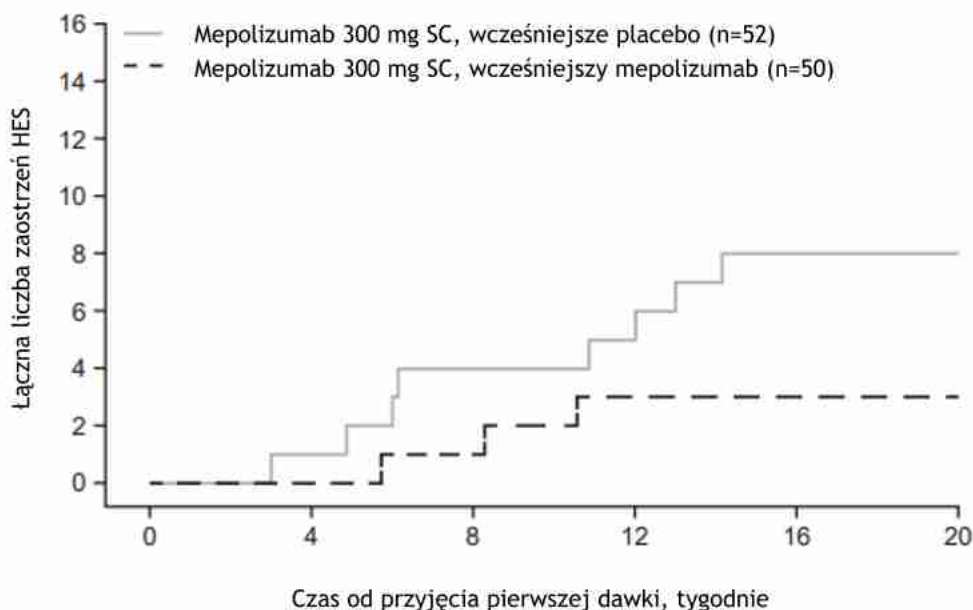
#Zidentyfikowane na podstawie opublikowanej listy patogenów i/lub prezentacji konkretnych patogenów, które należy uwzględnić jako potencjalne zakażenia oportunistyczne w kontekście terapii biologicznych.

** Identyfikowane na podstawie wcześniej określonych, standardowych zapytań ze słownika MedDRA (wersja 22.1).

4.3.2 Skuteczność

W trakcie 20-tygodniowego okresu leczenia w badaniu fazy przedłużonej odnotowano w sumie 11 zaostrzeń HES u dziewięciu pacjentów (w grupie wcześniej przyjmującej placebo odnotowano osiem zdarzeń u sześciu pacjentów, dwóch pacjentów doświadczyło dwóch zaostrzeń, a pozostałych czterech pacjentów po jednym zaostrzeniu; w grupie wcześniej przyjmującej mepolizumab wystąpiły trzy zdarzenia u trzech pacjentów). Wyniki przedstawiono na Rys. 13.

Rys. 13. Łączna liczba zaostrzeń zespołu hipereozynofilowego (HES) w otwartym badaniu fazy przedłużonej - HES.

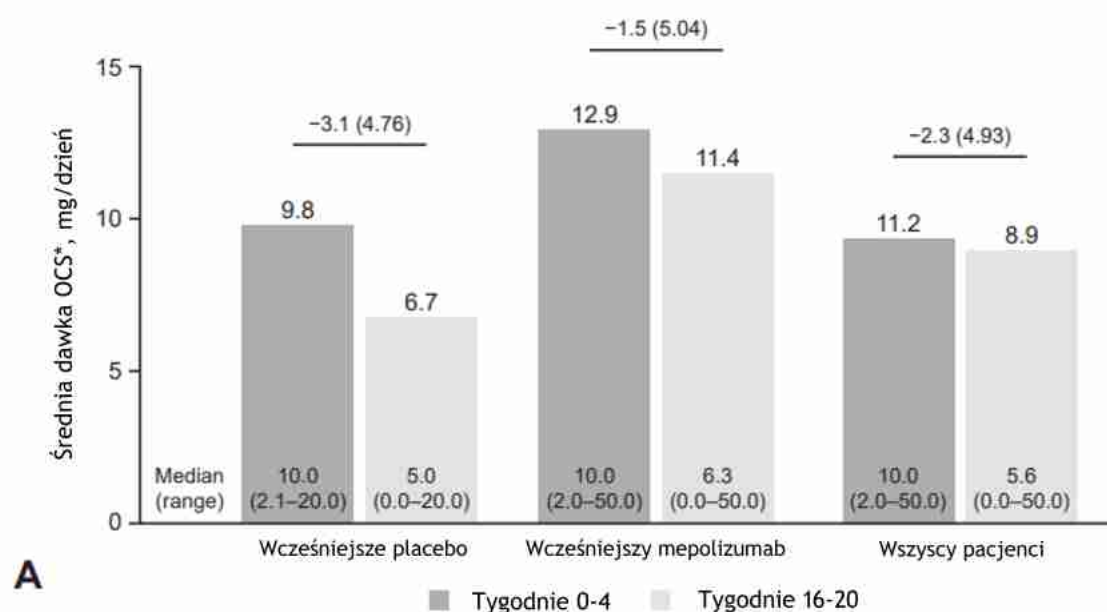


U wszystkich sześciu pacjentów z grupy otrzymującej wcześniej placebo, u których wystąpiło zaostrzenie w badaniu OLE, wystąpiło również jedno lub więcej zaostrzeń we wcześniejszym badaniu podwójnie zaślepionym. Spośród trzech pacjentów z grupy otrzymującej wcześniej mepolizumab, u których wystąpiło zaostrzenie, u jednego odnotowano zaostrzenie w badaniu podwójnie zaślepionym. Roczna częstość zaostrzeń (95% przedziały ufności) w badaniu OLE wyniosła ogółem 0,26 (0,13-0,52) zdarzeń/rok, 0,37 (0,16-0,86) zdarzeń/rok w

grupie wcześniej przyjmującej placebo i 0,14 (0,04-0,49) zdarzeń/rok w grupie wcześniej przyjmującej mepolizumab.

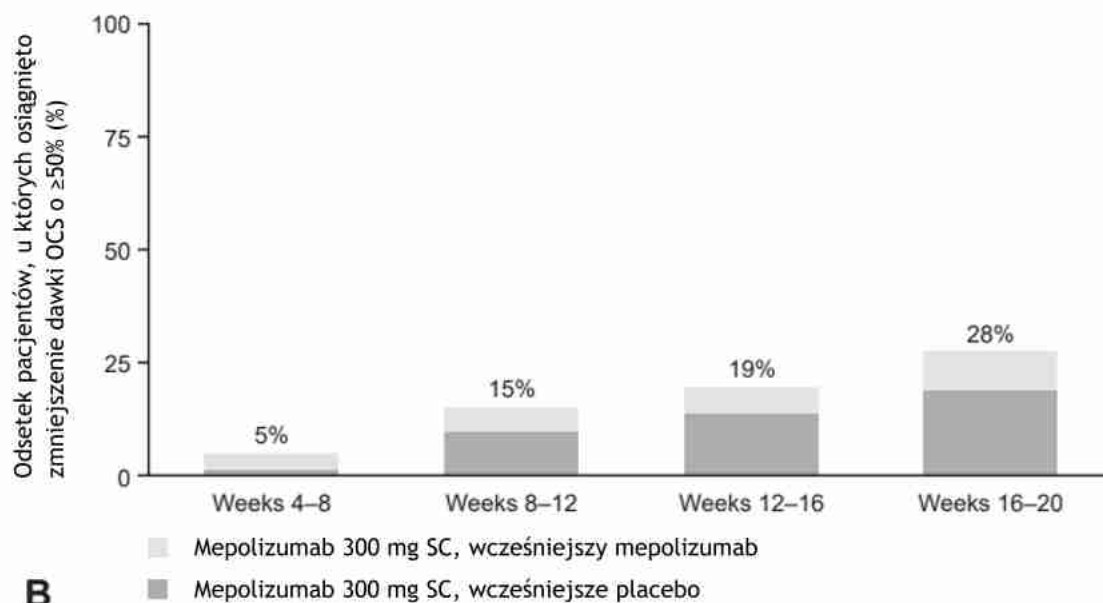
Na początku badania OLE łącznie 73 pacjentów otrzymywało OCS, z czego 39 otrzymywało średnią dawkę 10 mg/d lub większą. W tygodniach 16-20 badania OLE dostępne były dane dotyczące OCS odpowiednio dla 72 i 38 pacjentów w każdej z tych populacji. Wśród pacjentów otrzymujących OCS na początku OLE, całkowite średnie (SD) zmniejszenie dawki OCS pomiędzy tygodniami 0-4 a tygodniami 16-20 wyniosło -2,3 (4,93) mg/d (-3,1 [4,76] i -1,5 [5,04] mg/d odpowiednio dla pacjentów w grupie wcześniej przyjmującej placebo i grupie wcześniej przyjmującej mepolizumab). Wyniki przedstawiono na Rys. 14.

Rys. 14. Zmiana średniej dziennej dawki przyjmowanych OCS pomiędzy tygodniami 0-4 a tygodniami 16-20 - HES.



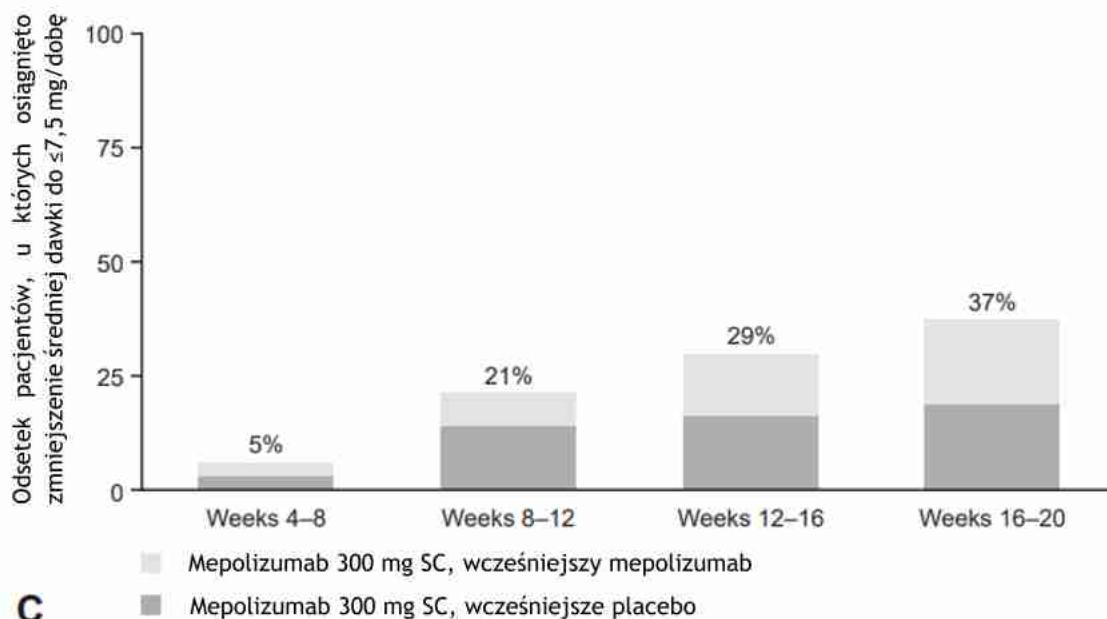
Dwudziestu pacjentów osiągnęło zmniejszenie średniej dawki dobowej OCS o 50% lub więcej (28%; odpowiednio 14 i sześciu pacjentów w grupie wcześniej przyjmującej placebo i grupie wcześniej przyjmującej mepolizumab) (Rys. 15).

Rys. 15. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto zmniejszenie dawki OCS o $\geq 50\%$ - HES.



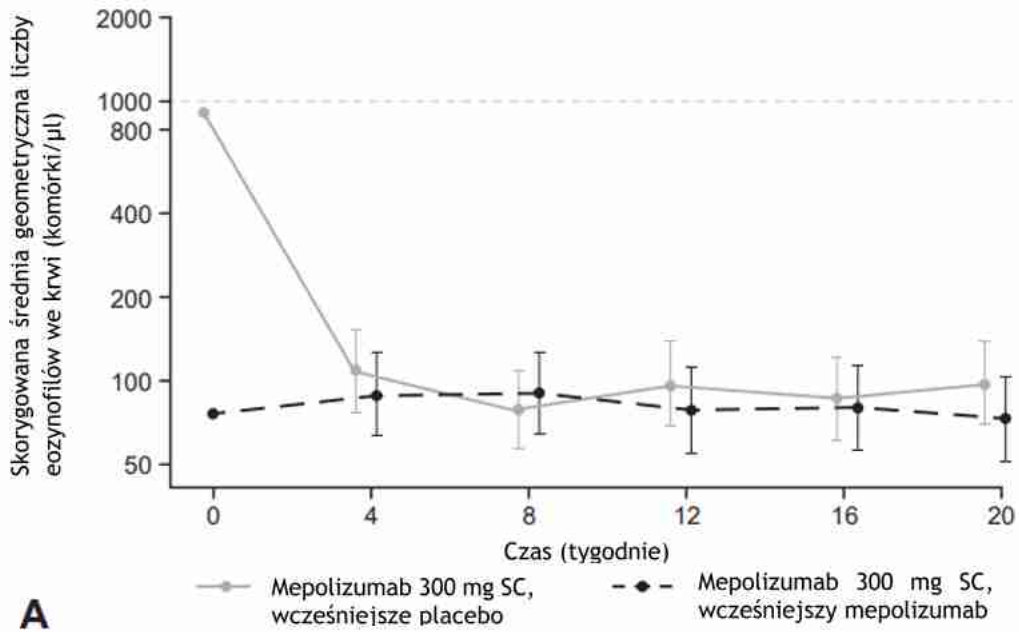
Wśród pacjentów otrzymujących OCS w dawce 10 mg/d lub większej na początku OLE, 14 (37%) otrzymywało 7,5 mg/d lub mniej w tygodniach 16-20 (siedmiu w grupie wcześniej przyjmującej placebo i siedmiu w grupie wcześniej otrzymującej mepolizumab). Mediany dziennych dawek OCS były takie same u pacjentów otrzymujących wcześniej placebo i mepolizumab w badaniu podwójnie zaślepionym (10,0 mg/d dla obu grup) (Rys. 16).

Rys. 16 Odsetek pacjentów, u których osiągnięto zmniejszenie średniej dawki OCS do $\leq 7,5$ mg/dobę - HES.

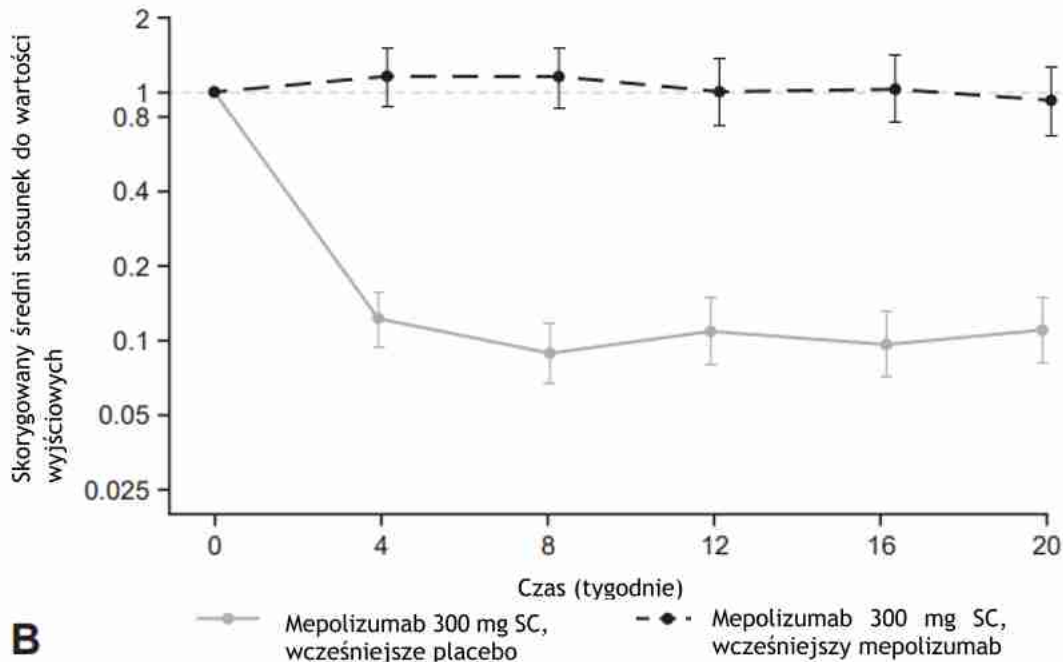


U pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali placebo w podwójnie zaślepionym badaniu, średnia geometryczna (SD log) liczby eozynofiliów we krwi na początku badania OLE wynosiła 910 (1,142) komórek/ μ l. W ciągu 20 tygodni leczenia w badaniu OLE nastąpiło zmniejszenie tej liczby do wartości od 70 (1,148) do 110 (1,262) komórek/ μ l (Rys. 17). Odpowiadało to skorygowanemu średniemu zmniejszeniu liczby eozynofiliów we krwi o 88% w 4. tygodniu, które utrzymywało się do 20. tygodnia (89% zmniejszenie w tygodniu 20.) (Rys. 18, B).

Rys. 17. Skorygowana średnia geometryczna liczby eozynofiliów we krwi (komórki/ μ l) - HES.

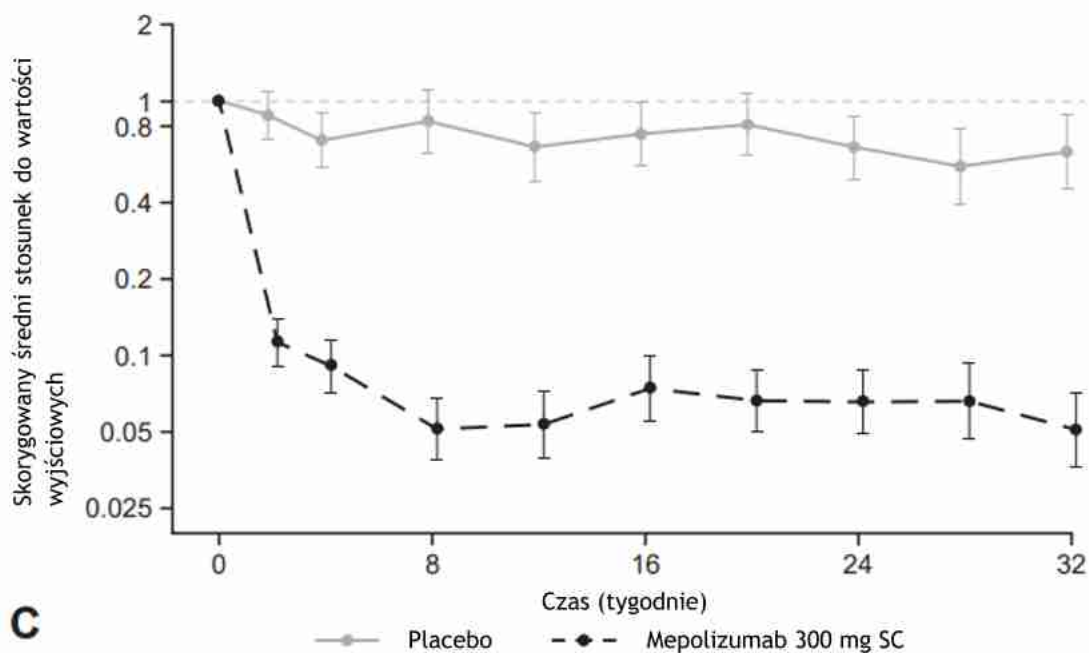


Rys. 18. Skorygowane średnie zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi w stosunku do wartości wyjściowych - HES.



W przypadku pacjentów leczonych mepolizumabem w badaniu podwójnie zaślepionym (Rys. 18) średnia geometryczna (SD log) liczby eozynofiliów we krwi na początku badania OLE wynosiła 80 (1,349) komórek/ml i utrzymywała się na podobnym poziomie do 20 tygodnia.

Rys. 19. Skorygowane średnie zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi w stosunku do wartości wyjściowych w badaniu podwójnie zaślepionym - HES.



5 Poszerzona analiza skuteczności 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

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 22) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Nucala[®] przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 22. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 08.12.2024) [*adrreports.eu*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	193
Choroby serca	478
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	25
Choroby ucha i błędnika	193
Choroby endokrynologiczne	124
Choroby oka	430
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	937
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3 368
Choroby wątroby i dróg żółciowych	203
Choroby układu odpornościowego	667
Infekcje i choroby pasożytnicze	1 899
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 668
Odchylenia w parametrach badań	1 314
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	396
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 252
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	400

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby układu nerwowego	1 444
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	102
Kwestie związane z produktem	285
Choroby psychiczne	913
Choroby nerek i układu moczowego	177
Choroby układu rozrodczego i piersi	77
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3 003
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1 252
Zaburzenia społeczne	534
Procedury chirurgiczne i medyczne	627
Choroby naczyniowe	562
ŁĄCZNIE	6 903

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 (Tab. 23).

Tab. 23. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 08.12.2024) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	247
Choroby serca	553
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	42
Choroby ucha i błędnika	236
Choroby endokrynologiczne	105
Choroby oka	526
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 640
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	8 859
Choroby wątroby i dróg żółciowych	95
Choroby układu odpornościowego	951

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Infekcje i choroby pasożytnicze	4 344
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	8 358
Odchylenia w parametrach badań	1 811
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	392
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 504
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	435
Choroby układu nerwowego	3 024
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	37
Kwestie związane z produktem	1 344
Choroby psychiczne	908
Choroby nerek i układu moczowego	277
Choroby układu rozrodczego i piersi	118
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6 579
Choroby skóry i tkanki podskórnej	2 470
Zaburzenia społeczne	455
Procedury chirurgiczne i medyczne	1 584
Choroby naczyniowe	641

6 Analiza wyników skuteczności praktycznej

Nie zidentyfikowano publikacji dotyczących oceny skuteczności praktycznej mepolizumabu w populacji pacjentów z HES.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania mepolizumabu (Nucala®) w skojarzeniu z SoC w leczeniu zespołu hipereozynofilowego.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe dane metaanalizowano. Porównanie przeprowadzono poprzez porównanie bezpośrednie. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu:

- 1 pełnotekstową publikację pierwotną opisującą randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne oraz 4 pełnotekstowe publikacje opisujące analizy post-hoc tego badania,
- 1 pracę pełnotekstową opisującą jednoramienne badanie fazy przedłużonej,
- 1 opracowanie wtórne spełniające kryteria przeglądu systematycznego








Zidentyfikowane badania pierwotne cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego, co wynikało ze szczegółowego opisu metod obu badań, poprawnie przeprowadzonej randomizacji, podwójnego zaślepienia oraz zaślepienia oceny wyników, niewielkiej oraz zrównoważonej utraty pacjentów z obserwacji oraz poprawnej oceny kluczowych punktów końcowych.

Badania kliniczne monitorujące stosowanie mepolizumabu w populacji HES wykazały klinicznie istotne:

- zmniejszenie odsetka pacjentów, którzy doświadczyli jednego lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania,
- zmniejszenie odsetka pacjentów, którzy doświadczyli jednego lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania,
- zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia choroby w ciągu 32 tygodni,
- zmniejszenie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32,

- zmniejszenie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20-32,
- zmniejszenie skorygowanej rocznej częstości zaostrzeń choroby, oraz
- zmniejszenie nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych.

Tab. 24. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne katygoryczne.

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Względna różnica	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		OR (95% CI)	Ryzyko w grupie kontrolnej	Różnica ryzyka	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania	108 (1 RCT), 32 tyg.	OR = 0,31 (0,14; 0,69)	556/1000	Istotnie statystycznie mniej pacjentów leczonych mepolizumabem doświadczyło zaostrzenia HES bądź wycofało się z badania: 276 zaostrzeń/wycofań mniej (od 407 mniej do 92 mniej)	 (wysoka)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania	108 (1 RCT), 32 tyg.	OR = 0,33 (0,14; 0,73)	519/1000	Istotnie statystycznie mniej pacjentów leczonych mepolizumabem doświadczyło zaostrzenia HES: 256 zaostrzeń mniej (od 388 mniej do 78 mniej)	 (wysoka)
Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia choroby w ciągu 32 tygodni	108 (1 RCT), 32 tyg.	HR = 0,34 (0,18; 0,67)	-	-	 (wysoka)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32	108 (1 RCT), 32 tyg.	OR = 0,37 (0,15; 0,91)	352/1000	Istotnie statystycznie mniej pacjentów leczonych mepolizumabem doświadczyło zaostrzenia HES bądź wycofało się z badania: 185 zaostrzeń mniej (od 277 mniej do 21 mniej)	 (wysoka)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20-32	108 (1 RCT), 32 tyg.	OR = 0,32 (0,12; 0,86)	315/1000	Istotnie statystycznie mniej pacjentów leczonych mepolizumabem doświadczyło zaostrzenia HES: 187 zaostrzeń mniej (od 263 mniej do 32 mniej)	 (wysoka)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	108 (1 RCT)	OR = 0,84 (0,26; 2,68)	889/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 18 przypadków mniej z AEs przy zastosowaniu mepolizumabu (od 214 mniej do 67 więcej)	 (umiarkowana z powodu braku precyzji)
Poważne zdarzenia niepożądane	108 (1 RCT)	OR = 0,88 (0,33; 2,37)	185/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 19 przypadków mniej z poważnymi AEs przy zastosowaniu mepolizumabu (od 115 mniej do 165 więcej)	 (umiarkowana z powodu braku precyzji)

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Względna różnica	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		OR (95% CI)	Ryzyko w grupie kontrolnej	Różnica ryzyka	

AEs – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse events*); HES – zespół hipereozynofilowy (ang. *hypereosinophilic syndrome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*).

Wyniki i wnioski płynące z uwzględnionych w analizie opracowań wtórnych są spójne z wnioskami płynącymi z niniejszego przeglądu.

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie kliniczne dla populacji pacjentów z HES. Zidentyfikowanie tylko jednego badania wynika najprawdopodobniej z faktu, że wnioskowane wskazanie należy do rzadkich chorób i z tego powodu dane na jego temat są stosunkowo ograniczone. Przy czym należy podkreślić, że zidentyfikowane badanie jest wysokiej jakości i cechuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego, co pozytywnie wpływa na wiarygodność wnioskowania.

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- W ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji pacjentów z HES mepolizumab mają otrzymywać pacjenci w wieku ≥ 18 lat. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT dla wnioskowanej interwencji przeprowadzone w docelowej populacji pacjentów. Do badania włączano pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Należy jednak zauważyć, że do badania RCT 200622 włączono zaledwie 4 pacjentów w wieku młodzieńczym (od 12 do 17 lat). 1 pacjent otrzymywał mepolizumab w dawce 300 mg i 3 pacjentów otrzymywało placebo przez 32 tygodnie, a wszyscy 4 pacjenci kontynuowali udział w 20-tygodniowym otwartym rozszerzeniu badania 205203. Dodatkowo, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [ChPL Nucala] farmakokinetyka mepolizumabu u młodzieży z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową lub HES biorącej udział w badaniach fazy III była spójna z farmakokinetyką u dorosłych.
- Ograniczenia badania Roufosse 2020 (200622):
 - Kryteria kwalifikacyjne badania były szerokie i chociaż większość pacjentów na początku badania otrzymywała już długotrwałe leczenie OCS lub leczenie immunosupresyjne, niektórzy pacjenci byli leczeni jedynie w razie potrzeby w przypadku zaostrzenia choroby, aby uniknąć długotrwałej toksyczności związanej ze standardową terapią podtrzymującą.
 - Podczas badania przesiewowego u wszystkich pacjentów liczba eozynofili w krwi była większa lub równa 1000 komórek/ μl . Wymóg ten może jednak nie być odpowiedni w praktyce klinicznej, ponieważ istnieje możliwość, że

terapia dotychczasowo stosowana u pacjentów będzie prowadziła do obniżenia liczby eozynofiliów we krwi poniżej tego progu.

- Po trzeciej, jedna z definicji stosowanych do identyfikacji zaostrzeń opierała się na zwiększeniu dawki podtrzymującej OCS o co najmniej 10 mg/dzień przez 5 dni. Możliwe jest, że zdarzały się przypadki, gdy dawka OCS wzrosła, ale nie na tyle, aby można ją było uznać za zaostrzenie; w rezultacie liczba zaostrzeń mogła zostać niedoszacowana w obu ramionach leczenia.
- Okres leczenia ograniczono do 32 tygodni, ponieważ lekarze uznali zaślepianie liczby eozynofiliów we krwi przez dłuższy okres za nieodpowiednie. Jednakże jednoramienne otwarte badanie fazy przedłużonej (NCT03306043) dostarczyło informacji na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu u pacjentów z HES (do 52 tygodni). Ponadto wyniki programu pozwalającego na wykorzystanie mepolizumabu jako terapii eksperymentalnej u pacjentów z HES wskazują, że długotrwałe leczenie (do 11 lat) jest dobrze tolerowane u osób, które nie reagują lub nie tolerują innych terapii.
- W przypadku większości ocenianych punktów końcowych (pierwszorzędowy punkt końcowy, profil bezpieczeństwa, odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w tygodniach 20. do 32) przedstawiono własne statystyki. W zakresie punktów końcowych dotyczących odsetka pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w tygodniach 20. do 32. statystyki obliczone przez autorów publikacji Roufosse 2020 różniły się od samodzielnie przez nas oszacowanych wartości. W dokumencie przedstawiono własne statystyki. W przypadku punktów końcowych dotyczących: prawdopodobieństwa pierwszego zaostrzenia choroby w czasie, skorygowanej rocznej częstości zaostrzeń oraz zmiany nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowych wykorzystano statystyki obliczone przez autorów publikacji Roufosse 2020. Sposób raportowania wyników dla tak zdefiniowanych punktów końcowych uniemożliwił obliczenie własnych statystyk.

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych Medline, Embase i The Cochrane Library zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne z zakresu zastosowania mepolizumabu w populacji pacjentów z HES, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: Alves Júnior 2021.

Wyniki i wnioski płynące z uwzględnionego w analizie opracowania wtórnego oraz analiz post-hoc są spójne z wnioskami płynącymi z niniejszego przeglądu. Badania kliniczne monitorujące stosowanie mepolizumabu + SoC u pacjentów z HES wykazały, że mepolizumab w porównaniu z placebo prawdopodobnie zmniejsza prawdopodobieństwo występowania zaostrzeń choroby oraz liczbę eozynofiliów we krwi. Dodatkowo stosowanie mepolizumabu

umożliwia zmniejszenie średniej dawki kortykosteroidów stosowanych jako standard leczenia HES.

Zidentyfikowano 6 rekomendacji agencji HTA. Francuska agencja HAS oraz niemieckie agencje G-BA i IQWiG wydały pozytywne opinie na temat mepolizumabu stosowanego w przedmiotowym wskazaniu. Oceny brytyjskiej organizacji NICE oraz kanadyjskiej organizacji CADTH są zwieszane ze względu na brak dostarczenia przez producenta leku wymaganych dokumentów. Negatywna decyzja wydana przez szkocką agencję NHSScotland również związana jest brakiem wymaganego wniosku [APD Nucala].

Dane z wyżej wspomnianych analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 25. Analizy agencji HTA.

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
HAS 2022	Pozytywna	Komitet wydaje pozytywną opinię w sprawie włączenia zarówno do wykazu receptariuszy szpitalnych, jak i wykazu receptariuszy detalicznych refundowanych produktów leczniczych zatwierdzonych do stosowania " jako leczenie dodatkowe u dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym i bez możliwości do zidentyfikowania niehematologicznej przyczyny wtórnej". Komisja Przejrzystości uważa, że NUCALA (mepolizumab) zapewnia niewielką poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR IV) w ramach obecnej strategii leczenia pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym nieklonalnym zespołem hipereozynofilowym. (wydano: 6 kwietnia 2022 r.)
G-BA 2022	Pozytywna	Rozszerzenie wskazania: Produkt Nucala jest wskazany jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej. (wydano: 19 maja 2022 r.)
IQWiG 2022	Pozytywna	Na podstawie pozytywnej opinii G-BA (wydano: 20 maja 2022 r.)
NICE 2022	-	NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego mepolizumabu (Nucala) w leczeniu ciężkiego zespołu hipereozynofilowego u dorosłych, ponieważ firma GSK nie przedstawiła dowodów. NICE dokona przeglądu tej decyzji, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek. (wydano: 29 listopada 2022 r.)
CADTH 2021	-	CADTH nie jest w stanie zalecić refundacji, ponieważ wniosek nie został złożony przez producenta. (wydano: 3 sierpnia 2021 r.)
NHSScotland	-	Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył wniosku do SMC dotyczącego tego produktu w tym wskazaniu. W rezultacie nie można zalecić jego stosowania w NHSScotland. (wydano: 9 maja 2022 r.)

7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania mepolizumabu w leczeniu pacjentów z HES wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. Na umiarkowaną siłę dowodów wpływa fakt zidentyfikowania tylko jednego badania RCT, tj. badania 200622, spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy. Zidentyfikowanie tylko jednego badania, wynika najprawdopodobniej z faktu, że wnioskowane wskazanie (HES) odpowiada powszechnym definicjom rzadkiej choroby i z tego powodu dane na jej temat są stosunkowo ograniczone. Należy jednak podkreślić, że badanie 200622 jest badaniem randomizowanym, w którym uwzględniono dużą grupę pacjentów, tj. 108 osób. Ponadto w powyższym badaniu

mepolizumab porównywano bezpośrednio z placebo (standardowe postępowanie terapeutyczne) we wnioskowanym wskazaniu, tj. w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki bezpośredniego porównania wnioskowanej interwencji z uwzględnioną technologią opcjonalną, co podwyższa siłę dowodów.

Punkty końcowe oceniane w zidentyfikowanym badaniu są istotne z punktu widzenia problemu zdrowotnego, zgodne z zaleceniami zawartymi w wytycznych klinicznych, a także opierają się na zwalidowanych, szeroko używanych skalach oceny.






Ocenę jakości badania 200622 przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration z wykorzystaniem wersji 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2). W ramach wszystkich ocenianych punktów końcowych badanie 200622 oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego, co świadczy o jego wysokiej jakości i pozytywnie rzutuje na wiarygodność wnioskowania.



Zidentyfikowano dane z zakresu bezpieczeństwa terapii z dwóch ośrodków monitorujących bezpieczeństwo leczenia – europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy podległej WHO – VigiAccess. Dane pochodzące z obu baz monitorowania bezpieczeństwa potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu RCT i wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa mepolizumabu.

Podsumowując, ze względu na powyższą ocenę oraz wspomniane ograniczenia (patrz rozdział 6.2) siłę dowodów oceniono na umiarkowaną.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 23). W skali GRADE oceniono 7 punktów końcowych (5 z zakresu skuteczności leczenia i 2 z zakresu analizy bezpieczeństwa). Siłę dowodów w skali GRADE oceniono jako wysoką w przypadku wszystkich punktów końcowych z zakresu skuteczności leczenia i umiarkowaną w przypadku punktów z zakresu analizy bezpieczeństwa. Do obniżenia punktacji GRADE przyczynił się fakt, że w analizie bezpieczeństwa uzyskano wyniki nieistotne statystycznie (w kategorii dotyczącej braku precyzji odejmuje się jeden punkt w przypadku uzyskania szerokiego przedziału ufności).

Tab. 26. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile).

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zastrzeżeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania									
1 (RCT)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 0,31 (0,14; 0,69); p=0,0040 RD (95% CI) -27,78 (-45,62; -9,93); p=0,0023	Krytyczna (8)	 (wysoka)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zastrzeżeń HES w 32-tygodniowym okresie badania									
1 (RCT)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 0,33 (0,14; 0,73); p=0,0065 RD (95% CI) -25,93 (-43,65; -8,20); p=0,0041	Krytyczna (8)	 (wysoka)
Prawdopodobieństwo wystąpienia zastrzeżenia choroby w ciągu 32 tygodni									
1 (RCT)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 0,34 (0,18; 0,67); p=0,002	Krytyczna (8)	 (wysoka)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zastrzeżeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32									
1 (RCT)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 0,37 (0,15; 0,91); p=0,0311 RD (95% CI) -18,52 (-34,68; -2,36); p=0,0247	Krytyczna (8)	 (wysoka)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zastrzeżeń HES w tygodniach 20-32									
1 (RCT)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 0,32 (0,12; 0,86); p=0,0243 RD (95% CI) -18,52 (-33,81; -3,23); p=0,0176	Krytyczna (8)	 (wysoka)

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zdarzenia niepożądane									
1 (RCT)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Szeroki 95% CI i górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 0,84 (0,26; 2,68); p=0,7676 RD (95% CI) -1,85 (-14,12; 10,42); p=0,7674	Wysoka (6)	 (umiarkowana)
Poważne zdarzenia niepożądane									
1 (RCT)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Szeroki 95% CI i górna granica wskazuje brak różnic między porównywanymi interwencjami (-1)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 0,88 (0,33; 2,37); p=0,8006 RD (95% CI) -1,85 (-16,21; 12,51); p=0,8004	Wysoka (6)	 (umiarkowana)

8 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie mepolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 18 lat z zespołem hipereozynofilowym. Zastosowanie mepolizumabu w tej chorobie prowadzi do poprawy stanu klinicznego pacjentów, zmniejsza ryzyko zaostrzenia choroby a tym samym redukuje konieczność stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów oraz leków immunosupresyjnych, które mogą powodować szereg groźnych dla pacjentów działań niepożądanych.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

8.1 Identyfikacja opracowań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej oraz opracowań wtórnych

Tab. 27. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań skuteczności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 27.11.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Hypereosinophilic Syndrome [MeSH Terms]	5 376
#2	Hypereosinophilic Syndrome [Text Word]	3 191
#3	#1 OR #2	6 452
#4	Mepolizumab [Text Word]	1 732
#5	SB240563 [Text Word]	7
#6	Nucala [Text Word]	38
#7	#4 OR #5 OR #6	1 735
#8	#3 AND #7	254

Tab. 28. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań skuteczności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 27.11.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Hypereosinophilic Syndrome] explode all trees	151
#2	Hypereosinophilic Syndrome	90
#3	#1 OR #2	206
#4	Mepolizumab	495
#5	SB240563	13
#6	Nucala	26
#7	#4 OR #5 OR #6	496
#8	#3 AND #7	75

Tab. 29. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań skuteczności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Embase, 27.11.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	('hypereosinophilic'/exp OR 'hypereosinophilic') AND ('syndrome'/exp OR syndrome) AND [embase]/lim	4 520
#2	('hypereosinophilic syndrome'/exp OR 'hypereosinophilic syndrome') AND [embase]/lim	4 410
#3	#1 OR #2	4 520
#4	('mepolizumab'/exp OR 'mepolizumab') AND [embase]/lim	5 849
#5	#3 AND #4	604

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.

8.2 Badania pierwotne

Tab. 30. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
200622	Roufousse 2020	Roufousse F., Kahn J. E., Rothenberg M. E., Wardlaw A. J. i in., Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial, <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 146 (6): 1397-1405, 2020.	Główna publikacja: bezpieczeństwo i skuteczność
	Pane 2022	Pane F, Lefevre G, Kwon N, Bentley JH, Yancey SW, Steinfeld J. Characterization of disease flares and impact of mepolizumab in patients with hypereosinophilic syndrome. <i>Front Immunol</i> . 2022 Aug 26;13:935996. doi: 10.3389/fimmu.2022.935996. PMID: 36091012; PMCID: PMC9462399.	Bezpieczeństwo i skuteczność
	Reiter 2022	Reiter A, Lefevre G, Cid MC, Kwon N, Mavropoulou E, Yancey SW, Steinfeld J. Association Between Baseline Therapy and Flare Reduction in Mepolizumab-Treated Patients With Hypereosinophilic Syndrome. <i>Front Immunol</i> . 2022 Apr 13;13:840974. doi: 10.3389/fimmu.2022.840974. PMID: 35493455; PMCID: PMC9044076.	Bezpieczeństwo i skuteczność
	Rothenberg 2022	Rothenberg ME, Roufousse F, Faguer S, Gleich GJ, Steinfeld J, Yancey SW, Mavropoulou E, Kwon N; HES Mepolizumab Study Group. Mepolizumab Reduces Hypereosinophilic Syndrome Flares Irrespective of Blood Eosinophil Count and Interleukin-5. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2022 Sep;10(9):2367-2374.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2022.04.037. Epub 2022 May 12. PMID: 35568330.	Bezpieczeństwo i skuteczność
	Roufousse 2023	Roufousse F, Butterfield J, Steinfeld J, Bentley JH, von Maltzahn R, Kwon N, Nelsen L. Mepolizumab therapy improves the most bothersome symptoms in patients with hypereosinophilic syndrome. <i>Front Med (Lausanne)</i> . 2023 Mar 29;10:1035250. doi: 10.3389/fmed.2023.1035250. PMID: 37064032; PMCID: PMC10090544.	Bezpieczeństwo i skuteczność
NCT03306043	Gleich 2021	Gleich GJ, Roufousse F, Chupp G, Faguer S, Walz B, Reiter A, Yancey SW, Bentley JH, Steinfeld J; HES Mepolizumab Study Group. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2021 Dec;9(12):4431-4440.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.050. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34389506.	Badanie fazy przedłużonej: bezpieczeństwo i skuteczność

8.3 Opracowania wtórne

Tab. 31. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja
Alves Júnior 2021	Alves Júnior JM, Prota FE, Villagelin D, Bley F, Bernardo WM. Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Clinics (Sao Paulo)</i> . 2021 Oct 11;76:e3271. doi: 10.6061/clinics/2021/e3271. PMID: 34644737; PMCID: PMC8478134.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

8.4 Badania pierwotne

Tab. 29. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Boucher 2008	Boucher R. M., Gilbert-McClain L., Chowdhury B., Hypereosinophilic syndrome and mepolizumab [2], <i>New England Journal of Medicine</i> , 358 (26): 2838-2839, 2008.	niewłaściwy typ publikacji - list do redakcji
Boulware 2008	Boulware D. R., Stauffer W. M., Walker P. F., Hypereosinophilic syndrome and mepolizumab, <i>New England Journal of Medicine</i> , 358 (26): 2839, 2008.	niewłaściwy typ publikacji - list do redakcji
Caminati 2023	Caminati M., Maule M., Benoni R., Micheletto C. i in., Low-dose anti-IL 5 treatment in idiopathic hypereosinophilic syndrome: towards a precision medicine approach for remission maintenance, <i>Orphanet J Rare Dis</i> , 18 (1): 302, 2023	niewłaściwe dawkowanie mepolizumabu
Chapuis 2024	Chapuis E., Bousquet E., Viillard J. F., Terrier B. i in., Ophthalmic vascular manifestations in eosinophil-associated diseases: a comprehensive analysis of 57 patients from the CEREO and EESG networks and a literature review, <i>Frontiers in Immunology</i> , 15, 2024	brak wyników dla pacjentów leczonych mepolizumabem w dawce zgodnej z wnioskiem
Chen 2021	Chen M., Akuthota P., Lax T., Mathur S. i in., An International, Retrospective Study of Off-Label Biologic Use in the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes (HES), <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 147 (2): AB139, 2021.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Chen 2022	Chen MM, Roufousse F, Wang SA, Verstovsek S, Durrani SR, Rothenberg ME, Pongdee T, Butterfield J, Lax T, Wechsler ME, Stein ML, Ogbogu PU, Kahwash BM, Mathur SK, Simon D, Akuthota P, Holland N, Wetzler L, Ware JM, Guo C, Fay MP, Khoury P, Klion AD, Bochner BS. An International, Retrospective Study of Off-Label Biologic Use in the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2022 May;10(5):1217-1228.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.006. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35181548; PMCID: PMC9086180.	brak wyszczególnionych wyników dla dawki 300 mg (w przypadku zdarzeń niepożądanych podzielono wyniki wg dawki początkowej, istniała możliwość zmiany)
Chevalier 2024	Chevalier K., Barde F., Vallee A., Grange L. i in., TITLE: LONG-TERM FOLLOW-UP OF HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME PATIENTS TREATED WITH MEPOLIZUMAB: A NATIONWIDE REAL-LIFE STUDY OF 59 PATIENTS, <i>European Journal of Case Reports in Internal Medicine</i> , 11 861, 2024.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Cid 2021	Cid M. C., Reiter A., Lefevre G., Kwon N. i in., Relationship between baseline therapy and flare reduction in mepolizumab-treated patients with hypereosinophilic syndrome, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 76 (SUPPL 110): 12-13, 2021.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Coussement 2024	Coussement G., Catherine J., Roufousse F., Hypereosinophilic syndrome response to mepolizumab in the setting of a compassionate use program, <i>J Leukoc Biol</i> , 116 (5): 1021-1032, 2024.	niewłaściwe dawkowanie mepolizumabu
Dulohery 2010	Dulohery MM, Patel RR, Schneider F, Ryu JH. Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. <i>Respir Med</i> . 2011 Jan;105(1):114-21. doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.011. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21036585.	brak opisu dawkowania mepolizumabu
Duncan 2015	Duncan E. A., Ortega H., Gleich G., Price R. i in., Observational experience describing the use of mepolizumab in patients with hypereosinophilic syndrome, <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> , 191 2015.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Ferreira 2024	Ferreira S. C., Gomes M., Mendes A., Pedro E., Mepolizumab as a management strategy for hypereosinophilic syndrome: experience of a tertiary hospital, <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 153 (2): AB65, 2024.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Garrett 2004	Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, Beck LA, Boyce JA, Filipovich AH, Villanueva JM, Sutton SA, Assa'ad AH, Rothenberg ME. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2004 Jan;113(1):115-9. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.049. Epub 2003 Dec 12. PMID: 14699394.	niewłaściwa populacja
Gleich 2006	Gleich G. J., Schwartz L. B., Busse W. W., Huss-Marp J. i in., Baseline demographics and disease characteristics of patients with hypereosinophilic syndrome in a placebo-controlled trial evaluating the steroid-sparing effects of the anti-IL-5 monoclonal antibody, mepolizumab, <i>Blood</i> , 108 (11 Part 2): 311, 2006.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Honda 2024	Honda A., Masuda Y., Oyama Y., Matsuda K. i in., Prognostic factors of idiopathic hypereosinophilic syndrome: A nationwide survey in Japan, <i>British Journal of Haematology</i> , 205 (3): 967-977, 2024	niewłaściwa populacja
Hwee 2023	Hwee J, Huynh L, Du S, Kwon N, Jakes RW, Alfonso-Cristancho R, Baylis L, Requena G, Khanal A, Rothenberg ME, Sheng Duh M. Hypereosinophilic syndrome in Europe: Retrospective study of treatment patterns, clinical manifestations, and healthcare resource utilization. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2023 Jun;130(6):768-775. doi: 10.1016/j.ana.2023.02.022. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36863663.	brak wyszczególnionych wyników dla mepolizumabu
Jungmayr 2008	Jungmayr P., Hypereosinophilic syndrome: The interleukin-5 inhibitor mepolizumab, <i>Deutsche Apotheker Zeitung</i> , 148 (46): 45-46, 2008.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Klion 2012	Klion A. D., Roufousse F. E., Kahn J., Gleich G. J. i in., Long-term safety and efficacy of mepolizumab for the treatment of Hypereosinophilic syndrome, <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 129 (2): AB203, 2012.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Kovalszki 2024	Kovalszki A., Wechsler M., Stone B., Silver J. i in., CORTICOSTEROID-SPARING/END-ORGAN MANIFESTATION BENEFITS OBSERVED IN REAL-WORLD PATIENTS WITH HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME/EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS RECEIVING MEPOLIZUMAB, 133 ((Kovalszki A.) <i>Ann Arbor, MI, United States</i>): 584, 2024.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Kromdijk 2008	Kromdijk W., Leeksa O., Franssen E., Crul M., Mepolizumab (Bosatria): Anti-interleukin-5 for the treatment of hypereosinophilic syndrome, <i>Pharmaceutisch Weekblad</i> , 143 (44): 30-33, 2008.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Kuang 2018	Kuang FL, Fay MP, Ware J, Wetzler L, Holland-Thomas N, Brown T, Ortega H, Steinfeld J, Houry P, Klion AD. Long-Term Clinical Outcomes of High-Dose Mepolizumab Treatment for Hypereosinophilic Syndrome. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2018 Sep-Oct;6(5):1518-1527.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.033. Epub 2018 May 8. PMID: 29751154; PMCID: PMC6173586.	niewłaściwa dawka mepolizumabu
Laird 2017	Laird M. M., Burton R. C., Low dose mepolizumab in the treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome, <i>Allergy, Asthma and Clinical Immunology</i> , 14 2017.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Lefèvre 2014	Lefèvre G, Copin MC, Staumont-Sallé D, Avenel-Audran M, Aubert H, Taieb A, Salles G, Maisonneuve H, Ghomari K, Ackerman F, Legrand F, Baruchel A, Launay D, Terriou L, Leclech C, Khouatra C, Morati-Hafsaoui C, Labalette M, Borie R, Cotton F, Gouellec NL, Morschhauser F, Trauet J, Roche-Lestienne C, Capron M, Hatron PY, Prin L, Kahn JE; French Eosinophil Network. The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2014 Oct;93(17):255-266. doi: 10.1097/MD.000000000000088. PMID: 25398061; PMCID: PMC4602413.	brak opisu dawkowania mepolizumabu
Lefevre 2021	Lefevre G., Pane F., Kwon N., Bentley J. H. i in., Association between hypereosinophilic syndrome comorbidities, treatment and disease duration, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 76 (SUPPL 110): 596-597, 2021.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Maule 2023	Maule M., Senna G., Batani V., Maiolini F. i in., Low dose mepolizumab as steroid sparing strategy in HES remission phase, <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 151 (2): AB110, 2023.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Mepolizumab 2008	Mepolizumab: 240563, anti-IL-5 monoclonal antibody - GlaxoSmithKline, anti-interleukin-5 monoclonal antibody - GlaxoSmithKline, SB 240563, Drugs R D, 9 (2): 125-130, 2008.	niewłaściwy typ publikacji - opracowanie wtórne
Ogbogu 2009	Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, Leiferman KM, Nutman TB, Pfab F, Ring J, Rothenberg ME, Roufosse F, Sajous MH, Sheikh J, Simon D, Simon HU, Stein ML, Wardlaw A, Weller PF, Klion AD. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol. 2009 Dec;124(6):1319-25.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.022. PMID: 19910029; PMCID: PMC2829669.	zużycie zasobów - niewłaściwe punkty końcowe
Pane 2021	Pane F., Lefevre G., Kwon N., Bentley J. H. i in., Impact of mepolizumab on disease flares in patients with hypereosinophilic syndrome, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 203 (9): 2021.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Paolini 2009	Paolini S., Rondoni M., Ottaviani E., Parisi S., Papayannidis C., Testoni N., Iacobucci I., Piccaluga P.P., Baccharani M., Martinelli G., Long term patient-adjusted maintenance schedule of mepolizumab is safe and effective in hypereosinophilic syndrome (HES), Haematologica, 94 52-53, 2009.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Paolini 2010	Paolini S., Rondoni M., Ottaviani E., Parisi S., Papayannidis C., Testoni N., Iacobucci I., Baccharani M., Martinelli G., Long term patient-adjusted maintenance schedule of mepolizumab is safe and effective in hypereosinophilic syndrome (HES), Haematologica, 95 406, 2010.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Parkin 2006	Parkin X., Rothenberg M., Roufosse F., Klion A. i in., Rationale and design of a double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the corticosteroid-sparing effects of anti-IL5 monoclonal antibody (mepolizumab) in subjects with hypereosinophilic syndrome (HES), Haematologica, the hematology journal: abstract book, 91 (Suppl 1): 2006.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Pavord 2024	Pavord I. D., Oppenheimer J. J., Brusselle G., Howarth P. i in., Safety of Mepolizumab With 7429 Patient-years of Exposure: Pooled Analysis From 4175 Patients in 32 Clinical Studies Across Multiple Indications, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 209 2024	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Podjasek 2013	Podjasek JC, Butterfield JH. Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with a review of the literature. Leuk Res. 2013 Apr;37(4):392-5. doi: 10.1016/j.leukres.2012.12.016. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23332454.	brak wyników dla pacjentów leczonych mepolizumabem
Pongdee 2024	Pongdee T., Silver J., Barman H., Yoo U. i in., A Real-World Study of Mepolizumab in Patients with EGPA and HES: Insights in Rare Eosinophilic Disease, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 153 (2): AB375, 2024	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Pouliquen 2021	Pouliquen I. J., Austin D., Steinfeld J., Yancey S. W., Justification of the Subcutaneous Mepolizumab Dose of 300 mg in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis and Hypereosinophilic Syndrome, Clinical Therapeutics, 43 (7): 1278-1280, 2021.	niewłaściwy typ publikacji - list
Rosenwasser 2007	Rosenwasser J., Schwartz L. B., Sheikh J., Klion A. D. i in., Corticosteroid sparing effects of mepolizumab an interleukin 5 monoclonal antibody in patients with hypereosinophilic syndrome, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 119 (1 Suppl): S160 [628], 2007.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Rothenberg 2008	Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab (New England Journal of Medicine (2008) 358, (1215-1228)), New England Journal of Medicine, 358 (23): 2530, 2008.	niewłaściwe dawkowanie mepolizumabu
Rothenberg 2021	Rothenberg M., Roufosse F., Faguer S., Gleich G. i in., Impact of Baseline Blood Eosinophil Count on Flare Reduction in Mepolizumab-Treated Patients With Hypereosinophilic Syndrome, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 147 (2): AB139, 2021.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Roufosse 2010	Roufosse F, de Lavarelle A, Schandené L, Cogan E, Georgelas A, Wagner L, Xi L, Raffeld M, Goldman M, Gleich GJ, Klion A. Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2010 Oct;126(4):828-835.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.049. PMID: 20810155; PMCID: PMC2950246.	brak opisu dawkowania mepolizumabu

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Roufosse 2013	Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ, Schwartz LB, Singh AD, Rosenwasser LJ, Denburg JA, Ring J, Rothenberg ME, Sheikh J, Haig AE, Mallett SA, Templeton DN, Ortega HG, Klion AD. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2013 Feb;131(2):461-7.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.055. Epub 2012 Oct 4. PMID: 23040887; PMCID: PMC3558744.	brak opisu dawkowania mepolizumabu
Roufosse 2020b	Roufosse F., Kahn J. E., Gleich G. J., Rothenberg M. E. i in., Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase iii, randomized, placebo-controlled trial, <i>HemaSphere</i> , 4 67-68, 2020.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Roufosse 2021	Roufosse F., Steinfeld J., Gleich G. J., Chupp G. i in., Safety and efficacy of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: An open-label extension study, <i>HemaSphere</i> , 5 (SUPPL 2): 519-520, 2021.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Roufosse 2021	Roufosse F., Butterfield J., von Maltzahn R., Nelsen L. i in., Impact of mepolizumab on symptom severity in patients with hypereosinophilic syndrome, <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 147 (2): AB139, 2021.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Sag 2023	Sag Y. U., Luebke J., Naumann N., Fabarius A. i in., Treatment of Patients with idiopathic Hypereosinophilic Syndrome with Mepolizumab, an IL5-antibody: A Single Centre Experience, <i>Oncology Research and Treatment</i> , 46 119, 2023	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Shear 2007	Shear N., Gleich G., Leiferman K., Ring J., Rationale and design of a placebo-controlled trial to evaluate the steroid sparing effects of anti-IL5 monoclonal antibody (mepolizumab): focus on cutaneous outcomes in patients with hypereosinophilic syndrome (HES) Abstract P716. American Academy of Dermatology 65th Annual Meeting February 2-6, 2007, <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> , 56 (2): AB71, 2007.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Steinfeld 2020	Steinfeld J., Roufosse F., Kahn J., Gleich G. i in., Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase iii, randomized, placebo-controlled trial, <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> , 201 (1): 2020.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Steinfeld 2021	Steinfeld J., Gleich G. J., Roufosse F., Chupp G. i in., Safety and efficacy of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: An open-label extension study, <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> , 203 (9): 2021.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Steinfeld 2021	Steinfeld J., Roufosse F., Kahn J. E., Gleich G. J. i in., Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A Phase III, randomized, placebo-controlled trial, <i>Pneumologie</i> , 75 (SUPPL 1): S46-S47, 2021.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Valliant 2023	Valliant S., Zhang S., Harvey J., Price R. G. i in., Improvements in Activity and Work Productivity in Patients Treated with Mepolizumab across Eosinophilic Diseases, <i>Value in Health</i> , 26 (6): S29, 2023.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Verzegnassi 2008	Verzegnassi F., Hypereosinophilic syndrome and mepolizumab [1], <i>New England Journal of Medicine</i> , 358 (26): 2838, 2008.	niewłaściwy typ publikacji - list do redakcji
Wallace 2013	Wallace K. L., Elias M. K., Butterfield J. H., Weiler C. R., Hypereosinophilic syndrome and thrombosis: A retrospective review, <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 131 (2): AB122, 2013	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Weller 2007	Weller P. F., Gleich G. J., Busse W. W., Rothenberg M. E., Effects of mepolizumab an anti-Interleukin 5 monoclonal antibody on blood eosinophil counts in patients with hypereosinophilic syndrome, <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 119 (1 Suppl): S209 [821], 2007.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
-	Euctr B. E., Study of mepolizumab vs. placebo in patients with HES who receive standard therapy, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001232-11-BE , 2017.	niewłaściwy typ publikacji - dane z rejestru badań klinicznych
-	Euctr G. B., Study of mepolizumab vs. placebo in patients with HES who receive standard therapy, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001232-11-GB , 2016.	niewłaściwy typ publikacji - dane z rejestru badań klinicznych

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
-	Nct, Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES), https://clinicaltrials.gov/show/NCT00086658 , 2004.	niewłaściwy typ publikacji - dane z rejestru badań klinicznych
-	Nct, Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES), https://clinicaltrials.gov/show/200622 , 2016.	niewłaściwy typ publikacji - dane z rejestru badań klinicznych
-	Euctr I. T., An open-label extension study to study 100185, to evaluate long-term safety, efficacy and optimal dosing frequency of 750mg intravenous mepolizumab in subjects with hypereosinophilic syndrome, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000930-35-IT , 2007.	niewłaściwy typ publikacji - dane z rejestru badań klinicznych
-	Nct, Long-term Access Program (LAP) of Mepolizumab for Subjects Who Participated in Study MEA115921, https://clinicaltrials.gov/show/NCT03298061 , 2017.	niewłaściwy typ publikacji - dane z rejestru badań klinicznych
-	Nct, Omalizumab to Mepolizumab Switch Study in Severe Eosinophilic Asthma Patients, https://clinicaltrials.gov/show/NCT02654145 , 2016	niewłaściwy typ publikacji - dane z rejestru badań klinicznych

8.5 Opracowania wtórne

Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Abonia 2011	Abonia JP, Putnam PE. Mepolizumab in eosinophilic disorders. <i>Expert Rev Clin Immunol.</i> 2011 Jul;7(4):411-7. doi: 10.1586/eci.11.27. PMID: 21790283; PMCID: PMC3201786.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Caminati 2024	Caminati M., Brussino L., Carlucci M., Carlucci P. i in., Managing Patients with Hypereosinophilic Syndrome: A Statement from the Italian Society of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology (SIAAIC), <i>Cells</i> , 13 (14): 2024.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Cavaliere 2019	Cavaliere C, Frati F, Ridolo E, Greco A, de Vincentiis M, Masieri S, Makri E, Incorvaia C. The spectrum of therapeutic activity of mepolizumab. <i>Expert Rev Clin Immunol.</i> 2019 Sep;15(9):959-967. doi: 10.1080/1744666X.2019.1656065. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31424304.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Chapuis 2024	Chapuis E., Bousquet E., Viallard J. F., Terrier B. i in., Ophthalmic vascular manifestations in eosinophil-associated diseases: a comprehensive analysis of 57 patients from the CEREO and EESG networks and a literature review, <i>Frontiers in Immunology</i> , 15 2024	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego (tylko jedna baza)
Christ 2022	Christ M. M., Resolution of the Federal Joint Committee: Mepolizumab (New indication: Hypereosinophilic syndrome), <i>Arzneimitteltherapie</i> , 40 (7): 244-245, 2022.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Ezekwe 2024	Ezekwe E., Weskamp A. L., Pittman L. M., Klion A. D., Biologics in Hypereosinophilic Syndrome and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis, <i>Immunol Allergy Clin North Am</i> , 44 (4): 629-644, 2024.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Gotlib 2011	Gotlib J., World health organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management, <i>American Journal of Hematology</i> , 86 (8): 677-688, 2011.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Gotlib 2012	Gotlib J., World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management, <i>American Journal of Hematology</i> , 87 (9): 903-914, 2012.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Gotlib 2014	Gotlib J., World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management, <i>American Journal of Hematology</i> , 89 (3): 325-337, 2014.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Gotlib 2017	Gotlib J., World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management, <i>American Journal of Hematology</i> , 92 (11): 1243-1259, 2017.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Guilbert 2023	Guilbert T. W., Busse W., How Has the Biologic Revolution Improved Patient Care?, <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i> , 11 (9): 2683-2685, 2023.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Iurlo 2023	Iurlo A., Cattaneo D., Biologic therapies for hypereosinophilic disorders: From tyrosine kinase inhibitors to monoclonal antibodies. Towards an increasingly customized management?, <i>Blood Reviews</i> , 58 2023.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Kahn 2023	Kahn J. E., Lefèvre G., Groh M., Use of mepolizumab in hypereosinophilic syndromes: The position and proposals of the national reference center for hypereosinophilic syndromes, <i>Revue de Medecine Interne</i> , 44 (4): 155-157, 2023.	artykuł w języku francuskim
Keating 2015	Keating G. M., Mepolizumab: First Global Approval, <i>Drugs</i> , 75 (18): 2163-2169, 2015.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Lombardi 2024	Lombardi C., Comberiati P., Ridolo E., Cottini M. i in., Anti-IL-5 Pathway Agents in Eosinophilic-Associated Disorders Across the Lifespan, <i>Drugs</i> , 84 (6): 661-684, 2024.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Moffatt 2024	Moffatt C., Soriano C., Dawson D. W., Weiss G. A., Successful novel use of dupilumab for gastrointestinal involvement of idiopathic hypereosinophilic syndrome: case report and review of the literature, <i>Clin J Gastroenterol</i> , 17 (6): 1003-1008, 2024.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Morales 2020	Morales E., Afify Z., Thombosis secondary to idiopathic hypereosinophilic syndrome: Case report and literature review, <i>Pediatric Blood and Cancer</i> , 67 (SUPPL 2): 2020.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
Nguyen 2024	Nguyen L., Saha A., Kuykendall A., Zhang L., Clinical and Therapeutic Intervention of Hypereosinophilia in the Era of Molecular Diagnosis, <i>Cancers</i> , 16 (7): 2024.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Pagovich 2023	Pagovich O. E., Crystal R. G., Gene Therapy for Immunoglobulin E, Complement-Mediated, and Eosinophilic Disorders, <i>Human Gene Therapy</i> , 34 (19-20): 986-1002, 2023.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Podjasek 2013	Podjasek J. C., Butterfield J. H., Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with a review of the literature, <i>Leukemia Research</i> , 37 (4): 392-395, 2013.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego - tylko jedna baza
Requena 2022	Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, Kovalszki A, Steinfeld J, Kwon N, Van Dyke MK. Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2022 Aug;10(8):2125-2134. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.034. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35470096.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego (tylko jedna baza)
Schmitz 2018	Schmitz L., Michaux C., Plawny L., Hypereosinophilic syndrome: Description of three clinical cases and literature review, <i>Louvain Medical</i> , 137 (10): 616-622, 2018.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Shomali 2019	Shomali W., Gotlib J., World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management, <i>American Journal of Hematology</i> , 94 (10): 1149-1167, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego (tylko jedna baza)
Shomali 2021	Shomali W., Gotlib J., World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management, <i>American Journal of Hematology</i> , 97 (1): 129-148, 2022.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego (tylko jedna baza)
Shomali 2024	Shomali W., Gotlib J., World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management, <i>Am J Hematol</i> , 99 (5): 946-968, 2024.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
Sitek 2023	Sitek A. N., Li J. T., Pongdee T., Risks and safety of biologics: A practical guide for allergists, <i>World Allergy Organization Journal</i> , 16 (1): 2023.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Zou 2024	Zou S. P., Yang H. Y., Ouyang M., Cheng Q. i in., Post-marketing safety of anti-IL-5 monoclonal antibodies (mAbs): an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), Expert Opinion on Drug Safety, 23 (3): 353-362, 2024.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

8.6 clinicaltrials.gov

Tab. 33. 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
NCT03306043	A Multi-center, Open-label Extension, Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES) From Study 200622	Mepolizumab	-	Tak	Gleich 2021	Ukończone
NCT02836496	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES)	Mepolizumab	Placebo	Tak	Roufosse 2020, Pane 2022, Reiter 2022, Rothenberg 2022, Roufosse 2023	Ukończone

8.7 clinicaltrialsregister.eu

Tab. 34. 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
205203	A multi-centre, open-label extension, safety study to describe the longterm clinical experience of mepolizumab in participants with hypereosinophilic syndrome (HES) from Study 200622	Mepolizumab	-	Tak	Gleich 2021	Ukończone
200622	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophilic syndrome	Mepolizumab	Placebo	Tak	Roufosse 2020, Pane 2022, Reiter 2022, Rothenberg 2022, Roufosse 2023	Ukończone

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

Tab. 35. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Roufosse 2020 (200622)	<ul style="list-style-type: none"> Świadoma zgoda: zdolność pacjentów do wyrażenia pisemnej świadomej zgody przed udziałem w badaniu, w tym zdolność do przestrzegania wymagań i ograniczeń wymienionych w formularzu zgody; Wiek i płeć: Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 12 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody; Rozpoznanie zespołu hipereozynofilowego (HES): Pacjenci, u których w momencie randomizacji zdiagnozowano HES trwający od co najmniej 6 miesięcy na podstawie przedmiotowych i podmiotowych objawów zajęcia i/lub dysfunkcji układu narządów, które mogą być bezpośrednio związane z eozynofilią we krwi >1500 komórek/μl odnotowaną co najmniej dwukrotnie i (lub) eozynofilia tkankowa bez dostrzegalnej przyczyny wtórnej (np. nadwrażliwość na lek, infekcja pasożytnicza robakami pasożytniczymi, infekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności [HIV], nowotwór niehematologiczny). Eozynofilię tkankową zdefiniowano jako występowanie jednego lub więcej z poniższych objawów w wywiadzie: Odsetek eozynofiliów przekraczający 20% wszystkich komórek jądrzastych w wycinkach szpiku kostnego. Rozległy naciek tkanki przez eozynofile w porównaniu z normalnymi komórkami fizjologicznymi lub innymi komórkami zapalnymi lub obydwojma stwierdzony przez patologa. Specyficzne barwienie skierowane przeciwko konkretnemu białku ziarnistemu eozynofiliów (np. głównemu białku zasadowemu) ujawniające rozległe zewnątrzkomórkowe odkładanie białek pochodzących z eozynofiliów, wskazujące na lokalną aktywację eozynofiliów. Nasilenie choroby: Dwa lub więcej zaostrzeń HES w wywiadzie (zdefiniowanych jako udokumentowane pogorszenie objawów klinicznych związanych z HES lub liczba eozynofiliów we krwi wymagająca zwiększenia terapii) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Co najmniej jedno zaostrzenie HES w ciągu ostatnich 12 miesięcy niepowiązane ze zmniejszeniem dawki podczas terapii HES w ciągu 4 tygodni poprzedzających zaostrzenie. 	<ul style="list-style-type: none"> Zdiagnozowana ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń (EGPA); Zagrażające życiu HES lub zagrażające życiu choroby współistniejące z HES: stopień ciężkości choroby HES bezpośrednio zagrażający życiu, powodujący wysokie prawdopodobieństwo zgonu, włączenie pacjenta do badania możliwe w przypadku przerwania przebiegu choroby w ciągu 12 tygodni przed randomizacją; Inne współistniejące schorzenia, mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta: Pacjenci, u których stwierdzono istniejące wcześniej, klinicznie istotne zaburzenia endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne, oddechowe lub jakiegokolwiek inne nieprawidłowości układowe niezwiązane z chorobą HES i niekontrolowane standardowym leczeniem; Eozynofilia o nieznanym znaczeniu klinicznym; Pomiary EKG: QTc > 450 ms lub QTc > 480 ms u pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa. Pacjenci byli wykluczani, jeśli podczas pierwszej wizyty w badaniu EKG stwierdzono nieprawidłowe wyniki badania EKG, jeżeli uznano je za istotne klinicznie i mające wpływ na udział pacjenta w badaniu w oparciu o ocenę badacza; Uszkodzenie serca: pacjenci, u których przed badaniem przesiewowym w wywiadzie wystąpiło jakiegokolwiek klinicznie istotne uszkodzenie serca, które w opinii badacza mogłoby mieć wpływ na udział pacjenta w badaniu; Nieprawidłowość/choroba wątroby: ALT $>2,5$ x GGN lub ALT >5 x GGN, jeśli udokumentowano HES z objawami wątrobowymi; bilirubina $>1,5$ x GGN (bilirubina izolowana $>1,5$ x GGN jest dopuszczalna, jeśli bilirubina jest frakcjonowana, a bilirubina bezpośrednia $<35\%$); lub obecna czynna choroba wątroby bądź dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta, bezobjawowej kamicy żółciowej lub innej stabilnej przewlekłej choroby wątroby, zgodnie z oceną badacza);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba eozynofiliów we krwi podczas badania przesiewowego ≥ 1000 komórek/μl. • Otrzymywanie stabilnej dawki terapii HES przez 4 tygodnie przed randomizacją. Terapia HES mogąca obejmować (ale nie wyłącznie) doustne kortykosteroidy (OCS), terapię immunosupresyjną i cytotoksyczną. • Pacjentki w wieku rozrodczym kwalifikowały się do udziału w badaniu tylko wtedy, gdy nie były w ciąży ani w okresie laktacji oraz jeśli zgodziły się na konsekwentne i prawidłowe stosowanie akceptowalnej metody kontroli urodzeń w okresie od 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku do 4 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nowotwór złośliwy: Pacjenci z chłoniakiem w wywiadzie lub obecnie; lub pacjenci z obecnym nowotworem złośliwym lub chorobą nowotworową w przeszłości, w okresie remisji < 12 miesięcy przed randomizacją. Pacjenci ze zlokalizowanym rakiem (tj. podstawnomórkowym lub płaskonabłonkowym) skóry, który wycięto w celu wyleczenia, nie zostaną wykluczeni; • Status FIP1L1-PDGFR: Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na translokację genu fuzyjnego kinazy tyrozynowej FIP1L1-PDGFR; • Zakażenie: Pacjenci z przewlekłymi lub trwającymi aktywnymi zakażeniami wymagającymi leczenia ogólnoustrojowego, a także ci, u których w ciągu 4 tygodni przed randomizacją wystąpiły klinicznie istotne zakażenia wywołane wirusami, bakteriami i grzybami; • Zakażenie pasożytnicze: Pacjenci z istniejącą wcześniej infekcją robakami pasożytniczymi w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; • Niedobory odporności: Pacjenci ze znanym niedoborem odporności (np. HIV), innym niż wyjaśniony stosowaniem OCS lub innej terapii HES; • Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: Dowody na istnienie klinicznie istotnej nieprawidłowości w badaniu hematologicznym, biochemicznym lub badaniu przesiewowym moczu w próbce pobranej podczas badania przesiewowego, która w ocenie badacza może zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w związku z udziałem w badaniu; • Wcześniejszy mepolizumab: Pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali mepolizumab w ciągu 4 miesięcy przed randomizacją; • Leki zabronione: Pacjenci otrzymujący którykolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kortykosteroidy dożylnie lub podskórne w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. ○ Wszelkie inne przeciwciała monoklonalne w ciągu 30 dni od 5 okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) w momencie randomizacji. • Inny produkt badany: Pacjenci, którzy byli leczeni badanym środkiem w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed randomizacją (w tym badane postacie produktów dostępnych na rynku); • Inne badanie kliniczne: Pacjenci, którzy obecnie biorą udział w jakimkolwiek innym interwencyjnym badaniu klinicznym; • Pacjenci niereagujący na OCS na podstawie odpowiedzi klinicznej lub liczby eozynofiliów we krwi; • Nadwrażliwość: Pacjenci, u których w przeszłości występowała nadwrażliwość na jakiegokolwiek przeciwciało monoklonalne lub jakiegokolwiek steroid lub produkt zawierający steroid;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> Nadużywanie alkoholu/innych substancji: Pacjenci, u których podczas badania przesiewowego stwierdzono lub podejrzewa się nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych, co w opinii badacza może przeszkodzić pacjentowi w prawidłowym ukończeniu badania.
Gleich 2021 (NCT03306043)	Do badania włączono pacjentów, którzy ukończyli 32-tygodniowy okres leczenia w ramach podwójnie zaślepionego badania 200622, lub którzy przedwcześnie wycofali się z leczenia w ramach badania, jednak byli oceniani do 32. tygodnia. Do badania włączono pacjentów z 36 ośrodków badawczych w 13 krajach (Argentyna, Belgia, Brazylia, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Rumunia, Hiszpania, Meksyk, Rosja, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone).	Do badania nie kwalifikowali się pacjenci, u których w badaniu 200622 wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (AE), które spowodowało trwałe wycofanie z leczenia w ramach badania. Inne kryteria wykluczenia zostały wcześniej określone dla badania 200622.

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 36. Wyjściowe dane demograficzne - Roufosse 2020 (200622).

Grupa badana (n)	Wiek (lata) [średnia (zakres)]	Płeć: kobiety [n (%)]	BMI (kg/m ²) [średnia (SD)]	Czas trwania HES (lata) [średnia (SD)]	Wyjściowa terapia HES [n (%)]		Dawka dobową prednizonu lub jego ekwiwalentu - mg ^d [mediana (zakres)]		Liczba zaostżeń w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, [średnia (SD)]	Średnia geometryczna ± SD logarytmicznej liczby eozynofiliów we krwi ^d (liczba komórek/ μ l)	Najbardziej uciążliwe objawy związane z HES ^d [n (%)]	
Mepolizumab (54)	46,6 (12-82)	30 (56)	26,38 ± 5,885	5,45 ± 5,079	Jakakolwiek	50 (93)	Tylko pacjenci z wyjściową dawką dobową prednizonu lub jego ekwiwalentu >0 mg	10,0 (3-50)	2,7 ± 1,28	1460 ± 0,946	Objawy oddechowe	30 (56)
					OCS	40 (74)					Objawy skórne	25 (46)
					Prednizon lub jego ekwiwalent ≤20 mg/d	35 (65)					Ból mięśni i stawów	24 (44)
					Prednizon lub jego ekwiwalent >20 mg/d	5 (9)					Objawy ze strony nosa i zatok	22 (41)
					Leki cytotoksyczne lub immunosupresyjne ^e	14 (26)	Wszyscy pacjenci	5,6 (0-50)			Ból brzucha lub wzdęcia	16 (30)
					Inne ^e	22 (41)					Dreszcze i poty	10 (19)
					Nieprzyjmowanie OCS lub leczenia cytotoksycznego lub immunosupresyjnego	11 (20)						
Placebo (54)	45,4 (15-80)	27 (50)	26,20 ± 5,934	5,66 ± 8,035	Jakakolwiek	49 (91)	Tylko pacjenci z wyjściową dawką dobową prednizonu lub jego ekwiwalentu >0 mg	10,0 (3-25)	2,7 ± 1,02	1350 ± 0,708	Objawy oddechowe	30 (56)
					OCS	38 (70)					Objawy skórne	28 (52)
					Prednizon lub jego ekwiwalent ≤20 mg/d	37 (69)					Ból mięśni i stawów	20 (37)
					Prednizon lub jego ekwiwalent >20 mg/d	1 (2)					Objawy ze strony nosa i zatok	19 (35)
					Leki cytotoksyczne lub immunosupresyjne ^e	9 (17)	Wszyscy pacjenci	5,6 (0-25)				

					Inne [†]	19 (35)					Ból brzucha lub wzdęcia	24 (44)
					Nieprzyjmowanie OCS doustnych lub leczenia cytotoksycznego lub immunosupresyjnego	14 (26)					Dreszcze i poty	5 (9)

OCS - kortykosteroidy podawane doustnie (ang. *oral corticosteroid*)

BMI - indeks masy ciała (ang. *body mass index*)

[†]Przykłady leczenia cytotoksycznego/immunosupresyjnego obejmują między innymi hydroksymocznik, cyklosporynę, imatynib, metotreksat, takrolimus i azatioprynę.

[‡]Przykłady innych terapii HES obejmują między innymi dipropionian beklometazonu, fumaran formoterolu, omeprazol, salbutamol, bromek tiotropium, acetonid triamcynolonu i cetyryzynę.

[§]Wartości zerowe zastąpiono wartością 0,005 przed transformacją logarytmiczną.

^{||}Zgodnie z informacjami przekazanymi przez pacjentów; w momencie wejściowym/randomizacji pacjenci zgłaszali do 3 objawów związanych z HES, które uważali za najbardziej uciążliwe.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 37. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów wycofanych z badania [n]	Przyczyny nieukończenia leczenia [n (%)]		
							Działania niepożądane	Decyzja uczestnika lub pełnomocnika	Pacjenci utraceni z obserwacji
Roufosse 2020 (200622)	Mepolizumab	54	54	54	54	2	1 (2)	1 (2)	0 (0)
	Placebo	54	54	54	54	2	2 (4)	0 (0)	0 (0)
Gleich 2021 (NCT03306043)	Mepolizumab	50	50	50	50	1	1 (1)	2 (2)	1 (1)
	Placebo	52	52	52	52	3			

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 38. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Roufosse 2020 (200622)	
Skuteczność – pierwszorzędowy punkt końcowy	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania	<p>Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w ciągu 32-tygodniowego okresu badania. Zaostrzenie HES definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) objaw kliniczny związany z HES, w oparciu o udokumentowaną przez lekarza zmianę objawów klinicznych, wymagającą zwiększenia podtrzymującej dawki doustnych kortykosteroidów (OCS) o co najmniej 10 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę przez 5 dni lub zwiększenie/dodanie jakiegokolwiek terapii cytotoksycznej i/lub immunosupresyjnej w HES; lub b) przyjęcie 2 lub więcej cykli OCS w okresie leczenia. <p>Wzrost liczby eozynofiliów we krwi powyżej wcześniej określonego poziomu progowego (przy braku objawów klinicznych wymagających eskalacji terapii HES przez badacza) prowadził do podania zaślepionego leczenia OCS przez około 2 tygodnie, po czym ponownie oceniano liczbę eozynofiliów we krwi. Zaślepioną kurację OCS przerywano, jeśli liczba eozynofiliów we krwi nie przekraczała już wcześniej określonego progu lub rozpoczynano nową zaślepioną kurację OCS, jeśli utrzymywała się powyżej wcześniej określonego progu (przy braku objawów klinicznych wymagających eskalacji terapii HES przez badacza od czasu pierwszej zaślepionej kuracji OCS). Gdy pacjent otrzymał drugą zaślepioną kurację OCS podczas 32-tygodniowego okresu leczenia, uznano, że u pacjenta wystąpiło zaostrzenie zgodnie z definicją (b).</p> <p>Aby uznać dane zaostrzenie jako odrębny epizod pogorszenia stanu pacjenta, data wystąpienia nowego zaostrzenia musiała nastąpić co najmniej 14 dni po ustąpieniu ostatniego zaostrzenia.</p>
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe	
Czas do pierwszego zaostrzenia choroby	Czas do pierwszego zaostrzenia choroby umożliwiający ocenę prawdopodobieństwa pierwszego zaostrzenia w czasie.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w tygodniach 20. do 32.	n.d.
Roczna częstość zaostrzeń	n.d.
Zmiana poziomu eozynofilii we krwi	n.d.
Zmiana w nasileniu zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych	Zmiana w nasileniu zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych. Zmiana ta oceniana była poprzez codzienne wypełnianie punktu 3 Krótkiego Inwentarza Zmęczenia (BFI) przy użyciu programu eDiary (zakres BFI wynosi 0-10; wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie zmęczenia).
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Ocena bezpieczeństwa obejmowała monitorowanie zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym ogólnoustrojowych i miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia.
Poważne zdarzenia niepożądane	
Gleich 2021 (NCT03306043)	
Bezpieczeństwo - pierwszorzędowe punkty końcowe	

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE)	AE i SAE opisywane były zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów (SOC) wg MedDRA (wersja 22.1).
Odsetek pacjentów z poważnymi AE (SAE)	
Odsetek pacjentów z AE o szczególnym znaczeniu (AESI)	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu zostały wcześniej zidentyfikowane w ramach programu rozwoju klinicznego mepolizumabu. W odniesieniu do AESIs, zastosowano dostosowane formularze raportów klinicznych dotyczących AE oraz SAE, w celu gromadzenia danych dotyczących reakcji ogólnoustrojowych i miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Dane związane z nowotworami złośliwymi i poważnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi zostały zebrane na podstawie wstępnie określonych standardowych zapytań MedDRA (wersja 22.1). Ponieważ standardowe zapytania MedDRA dotyczące zakażeń oportunistycznych były niedostępne, opinia eksperta została wykorzystana jako przewodnik dla wyboru preferowanych terminów MedDRA potencjalnie reprezentujących infekcje oportunistyczne.
Odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwleukowymi (ADA)	n.d.
Bezpieczeństwo - drugorzędowe punkty końcowe	
Kliniczne badania laboratoryjne	n.d.
Parametry życiowe	n.d.
Ocena elektrokardiogramu	n.d.
Skuteczność - eksploracyjne punkty końcowe	
Roczna częstość zaostrzeń choroby	W badaniu OLE zaostrzenie zdefiniowano jako: <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie objawów klinicznych związanych z HES i/lub • podwyższenie liczby eozynofiliów we krwi obwodowej, wymagające zwiększenia dawki ekwiwalentu prednizonu o 10 mg/dobę lub więcej przez 5 dni lub więcej albo zwiększenia dawki lub dodania jakiegokolwiek leku cytotoksycznego lub immunosupresyjnego do istniejącej terapii HES, która nie uległa zmniejszeniu w ciągu ostatnich 4 tygodni.
Zmiana średniej dziennej dawki przyjmowanych OCS pomiędzy tygodniami 0-4 a tygodniami 16-20	U pacjentów otrzymujących OCS w tygodniach 0 do 4.
Odsetek pacjentów otrzymujących OCS w tygodniach 0 do 4, którzy osiągnęli zmniejszenie średniej dziennej dawki OCS o 50% lub więcej od tygodni 0-4 do tygodni 16-20	n.d.
Odsetek pacjentów osiagających średnią dzienną dawkę OCS wynoszącą 7,5 mg lub mniej w tygodniach 16 do 20	U pacjentów otrzymujących OCS w dawce 10 mg/d lub większej w tygodniach 0 do 4 (analiza post hoc).
Zmiana liczby eozynofiliów we krwi w porównaniu z wartością wyjściową	n.d.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 39. Metodyka badań.

	Roufosse 2020	Gleich 2021
Badanie	200622	NCT03306043
Metoda badania	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, fazy III	Badanie wieloośrodkowe, z otwartą próbą, fazy przedłużonej
Typ badania	Równoległe	Jednoramienne
Lokalizacja ośrodków	39 ośrodków w 13 krajach	36 ośrodków w 13 krajach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	108/108/108	102/102/102
Czas obserwacji	32 tygodnie	20 tygodni
Populacja	Pacjenci powyżej 12 roku życia ze zdiagnozowanym od co najmniej 6 miesięcy niekontrolowanym zespołem hipereozynofilowym FIP1L1-PDGFR α -ujemnym, którzy otrzymywali terapię HES, obejmującą np. OCS i/lub leki cytotoksyczne/immunosupresyjne, przez okres minimum 4 tygodni przed randomizacją.	Pacjenci z zespołem hipereozynofilowym, którzy ukończyli badanie 200622.
Porównywane interwencje	Mepolizumab w dawce 300 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie + standardowa opieka (leczenie OCS i/lub leczenie immunosupresyjne/cytotoksyczne/inne) Placebo odpowiadające mepolizumabowi + standardowa opieka (leczenie OCS i/lub leczenie immunosupresyjne/cytotoksyczne/inne)	Mepolizumab w dawce 300 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie + standardowa opieka (leczenie OCS i/lub leczenie immunosupresyjne/cytotoksyczne/inne) Brak komparatora.
Randomizacja i zaślepienie	Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi. Sekwencja randomizacji została wygenerowana komputerowo centralnie przy użyciu permutowanego projektu blokowego i stratyfikowana według regionu (Stany Zjednoczone; Argentyna, Meksyk i Brazylia; reszta świata). Mepolizumab i placebo były przygotowywane do podania przez personel świadomy przydziału do grup badawczych, ale nie biorący udziału w ocenach badania; preparaty miały identyczny wygląd i były podawane w sposób zaślepiony. Badacze, personel GSK biorący udział w badaniu i pacjenci byli zaślepieni w zakresie leczenia oraz wyników dotyczących bezwzględnej liczby eozynofili w krwi, całkowitej liczby białych krwinek i różnic białych krwinek; zaślepienie było utrzymywane przez cały czas trwania badania. Odrębny personel GSK, który nie był zaślepiony w zakresie wyników dotyczących liczby eozynofili (ale nie brał udziału w innych aspektach badania), monitorował liczbę eozynofili w krwi przez cały okres badania i w razie potrzeby inicjował ratunkową zaślepioną terapię OCS.	Brak
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę GlaxoSmithKline.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę GlaxoSmithKline.
Analiza ITT	Tak	Nie
Hipoteza	Badanie miało na celu sprawdzenie wyższości mepolizumabu w porównaniu z placebo (analiza typu superiority)	b.d.

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

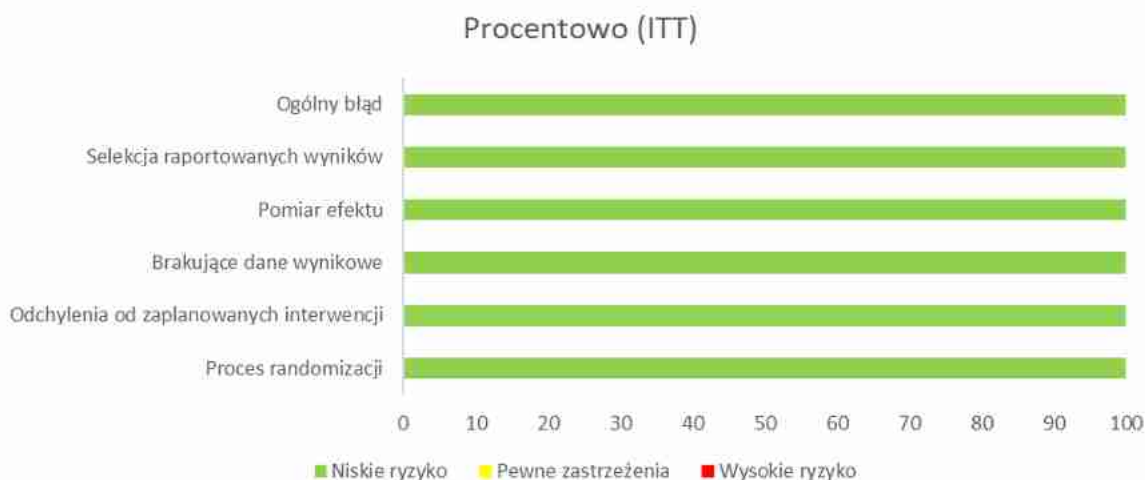
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej na Rys. 19 i Rys. 20. przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiściu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

Rys. 20 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - HES.



Rys. 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - HES.



Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 38. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Bala 2020
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach). 	Tak
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu. 	Częściowo tak
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączenia jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań. 	Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, 	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Bala 2020
<ul style="list-style-type: none"> przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania. 	
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza. 	Tak
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza. 	Tak
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacje, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczegółowo opisać populacje, szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (<i>follow-up</i>). 	Częściowo tak
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. 	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Bala 2020
<p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. 	
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	Zawiera tylko randomizowane badania
<p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie. 	Nie
<p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku. 	Nie
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>	Zawiera tylko randomizowane badania

Ocena jakości badań wtórnych	Bala 2020
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki. 	
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu. 	Tak
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>	Tak
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów. 	Tak
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>	Krytycznie niska

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 31.07.2020 r.].

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 40. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 41. 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 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa mepolizumabu (Nucala) 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: 10.12.2024 r.

EMA

Najczęstsze działanie niepożądane związane ze stosowaniem leku Nucala (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) to ból głowy.

Istnieją doniesienia o reakcjach ogólnoustrojowych, w tym anafilaksji u pacjentów którzy otrzymywali mepolizumab. W badaniach klinicznych mepolizumabu zgłaszano reakcje alergiczne (w tym obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub języka; świszczący oddech, trudności w oddychaniu lub duszność; niskie ciśnienie krwi z omdleniami, zawrotami głowy lub światłowstrętem; wysypkę; swędzące, uniesione guzki lub pokrzywkę), ale reakcje te zgłaszano również u osób, które otrzymały zastrzyk placebo.

Podczas badań z mepolizumabem monitorowano wpływ na serce i naczynia krwionośne. Ogólnie rzecz biorąc, wpływ na serce i naczynia krwionośne był podobny u pacjentów otrzymujących mepolizumab i u pacjentów otrzymujących placebo. W jednym badaniu z zastosowaniem różnych dawek u pacjentów z ciężką astmą wpływ na serce występował częściej u pacjentów otrzymujących mepolizumab niż u pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki tego badania nie były widoczne w innych badaniach z udziałem pacjentów z ciężką astmą, EGPA, HES lub polipami nosa.

Niektóre typy białych krwinek są zaangażowane w nadzór immunologiczny guza i zdolność organizmu do walki z rakiem. Rola eozynofików w tym procesie jest niejasna. Jednakże, ponieważ mepolizumab obniża eozynofile, które są składnikiem wrodzonej odporności, rak może stanowić potencjalne zagrożenie u pacjentów przyjmujących mepolizumab. Częstość

występowania nowotworów była monitorowana w badaniach klinicznych z mepolizumabem i do tej pory była podobna u pacjentów, którzy otrzymywali mepolizumab i u tych, którzy otrzymywali placebo. Rodzaje nowotworów były podobne do tych występujących w populacji ogólnej.

Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedstawiania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs).

FDA

Najczęstsze działania niepożądane leku Nucala to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból pleców i osłabienie (zmęczenie).

Lek Nucala może powodować poważne reakcje, w tym reakcje alergiczne (obrzęk twarzy, ust i języka, omdlenia, zawroty głowy lub światłowstręt, pokrzywkę, problemy z oddychaniem i wysypkę) oraz zakażenia wirusem *Herpes zoster*. *Herpes zoster* to wirus wywołujący półpasiec.

Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostały ustalone.

Reakcje nadwrażliwości

Po podaniu produktu Nucala występowały reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, pokrzywka, wysypka). Reakcje te zazwyczaj występują w ciągu kilku godzin od podania, ale w niektórych przypadkach mogą mieć opóźniony początek (tj. dni). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy odstawić produkt Nucala.

Ostre objawy astmy lub pogarszająca się choroba

Produktu leczniczego Nucala nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów astmy lub zaostrzeń. Leku Nucala nie należy stosować w leczeniu ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego. Pacjenci powinni zasięgnąć porady lekarza, jeśli ich astma pozostaje niekontrolowana lub nasila się po rozpoczęciu leczenia produktem Nucala.

Infekcje oportunistyczne: *Herpes zoster*

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Nucala wystąpiły 2 poważne działania niepożądane związane z półpaścem w porównaniu z placebo. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Nucala należy rozważyć szczepienie przeciwko ospie wietrznej i półpaścowi, jeśli jest to wskazane z medycznego punktu widzenia.

Zmniejszenie dawki kortykosteroidów

Nie należy odstawiać kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo lub wziewnie nagle po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Nucala. Zmniejszanie dawki kortykosteroidów, jeśli jest wskazane, powinno być stopniowe i przeprowadzane pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów może wiązać się z wystąpieniem ogólnoustrojowych objawów odstawienia i/lub ujawnić stany uprzednio stłumione przez ogólnoustrojową terapię kortykosteroidami.

Zakażenie pasożytnicze (Robaki pasożytnicze)

Eozynofile mogą być zaangażowane w odpowiedź immunologiczną na niektóre infekcje robakami pasożytniczymi. Pacjenci ze znanymi infekcjami pasożytniczymi zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy lek Nucala wpłynie na odpowiedź immunologiczną pacjenta na zakażenia pasożytnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Nucala należy wyleczyć pacjentów z istniejącymi wcześniej infekcjami pasożytniczymi. Jeśli pacjenci ulegną zakażeniu podczas leczenia produktem Nucala i nie zareagują na leczenie przeciw robakom pasożytniczym, należy przerwać leczenie produktem Nucala do czasu ustąpienia zakażenia

MHRA

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa i numer serii podawanego produktu powinny być wyraźnie zapisane.

Zaostrzenia astmy

Mepolizumabu nie należy stosować w leczeniu ostrych zaostrzeń astmy. Podczas leczenia mogą wystąpić objawy niepożądane lub zaostrzenia związane z astmą. Pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby zasięgnąć porady lekarza, jeśli ich astma pozostaje niekontrolowana lub pogarsza się po rozpoczęciu leczenia.

Kortykosteroidy

Nie zaleca się nagłego odstawienia kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia mepolizumabem. Zmniejszanie dawek kortykosteroidów, jeśli jest wymagane, powinno być stopniowe i przeprowadzane pod nadzorem lekarza.

Nadwrażliwość i reakcje związane z podaniem

Po podaniu mepolizumabu występowały ostre i opóźnione reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, skurcz oskrzeli, niedociśnienie). Reakcje te zazwyczaj występują w ciągu kilku godzin od podania, ale w niektórych przypadkach mają opóźniony początek (tj. zazwyczaj w ciągu kilku dni). Reakcje te mogą wystąpić po raz pierwszy po długim okresie leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy rozpocząć odpowiednie leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zakażenia pasożytnicze

Eozynofile mogą brać udział w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. Pacjenci z istniejącymi wcześniej infekcjami pasożytniczymi powinni być leczeni przed rozpoczęciem terapii. Jeśli pacjenci zostaną zakażeni podczas leczenia mepolizumabem i nie zareagują na leczenie przeciw robakom pasożytniczym, należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia.

Zagrażające narządom lub zagrażające życiu EGPA

Produktu leczniczego Nucala nie badano u pacjentów z zagrażającymi narządowo lub zagrażającymi życiu objawami EGPA.

Zagrażający życiu HES

Produktu leczniczego Nucala nie badano u pacjentów z zagrażającymi życiu objawami HES.

TGA

Leku Nucala nie należy stosować w leczeniu ostrych zaostrzeń astmy.

Podczas leczenia lekiem Nucala mogą wystąpić zdarzenia niepożądane lub zaostrzenia związane z astmą. Pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby zasięgnąć porady lekarza, jeśli ich astma pozostaje niekontrolowana lub pogarsza się po rozpoczęciu leczenia produktem Nucala.

Nie zaleca się nagłego odstawiania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia produktem Nucala. Zmniejszanie dawek kortykosteroidów, jeśli jest wymagane, powinno być stopniowe i przeprowadzane pod nadzorem lekarza.

Reakcje nadwrażliwości i podania

Po podaniu produktu Nucala występowały ostre i opóźnione reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, skurcz oskrzeli, niedociśnienie). Reakcje te występują zazwyczaj w ciągu kilku godzin od podania, ale w niektórych przypadkach ich początek jest opóźniony (np. o kilka dni). Reakcje te mogą wystąpić po raz pierwszy po długim okresie leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lek NUCALA należy odstawić.

Zakażenia pasożytnicze

Eozynofile mogą być zaangażowane w odpowiedź immunologiczną na niektóre infekcje pasożytnicze. Pacjenci z istniejącymi wcześniej zakażeniami pasożytami jelitowymi zostali wykluczeni z udziału w programie klinicznym. Pacjenci z istniejącymi wcześniej infekcjami robakami pasożytniczymi powinni być leczeni z powodu infekcji przed rozpoczęciem terapii lekiem Nucala. Jeśli pacjenci zostaną zakażeni podczas leczenia produktem Nucala i nie zareagują na leczenie przeciw robakom pasożytniczym, należy rozważyć tymczasowe odstawienie produktu Nucala.

Zakażenia oportunistyczne: *Herpes Zoster*

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Nucala wystąpiły 2 poważne działania niepożądane związane z półpaścem w porównaniu z żadnym w grupie placebo.

EGPA: zaprzestanie stosowania leku Nucala

Pacjenci leczeni lekiem Nucala mogą doświadczyć nawrotu objawów EGPA po zaprzestaniu stosowania leku Nucala. Ponieważ w trakcie leczenia lekiem Nucala pacjenci mogą zmniejszyć dawki innych leków stosowanych w leczeniu EGPA, w przypadku przerwania leczenia lekiem Nucala konieczne może być odpowiednie zwiększenie dawek innych leków stosowanych w leczeniu EGPA.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono formalnych badań u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci

Ciężka astma eozynofilowa

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nucała u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nucała u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Nawracające lub oporne na leczenie EGPA

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nucała u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w ramach analizy. Wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji oznaczono kolorem zielonym, wyniki istotne statystycznie na niekorzyść interwencji zaznaczono kolorem czerwonym. Brak oznaczenia kolorystycznego oznacza brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

8.8 Skuteczność leczenia

Tab. 42. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania - HES.

Horyzont badania	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania							
32 tyg.	15/54 (27,8%)	30/54 (55,6%)	0,31 (0,14; 0,69)	0,0040	-27,78 (-45,62; -9,93)	0,0023	3,60 NNTH (2,19; 10,07) NNT

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*)

* W publikacji dla tak zdefiniowanego punktu końcowego uzyskano inną wartość OR, w ramach niniejszej analizy przedstawiono własne wyniki.

Tab. 43. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania - HES.

Horyzont badania	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania							
32 tyg.	14/54 (25,9%)	28/54 (51,9%)	0,33 (0,14; 0,73)	0,0065	-25,93 (-43,65; -8,20)	0,0041	3,86 NNTH (2,29; 12,20) NNT

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*)

Tab. 44. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES odpowiadających definicji A w 32-tygodniowym okresie badania - HES.

Interwencja	Komparator	OR	RD

Horyzont badania	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	NNTB/NNTH (95% CI)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania							
32 tyg.	12/54 (22,2%)	23/54 (42,6%)	0,39 (0,17; 0,89)	0,0257	-20,37 (-37,60; -3,14)	0,0205	4,91 NNTH (2,66; 31,85) NNT

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*)

Tab. 45. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia choroby w ciągu 32 tygodni - HES.

Interwencja	Komparator	HR	
		HR (95% CI)	Wartość p
Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia choroby w ciągu 32 tygodni, %			
26,3	52,7	0,34 (0,18; 0,67)	0,002

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*);

Tab. 46. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32 - HES.

Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32						
9/54 (16,7%)	19/54 (35,2%)	0,37 (0,15; 0,91)	0,0311	-18,52 (-34,68; -2,36)	0,0247	5,40 NNTH (2,88; 42,34) NNT

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 47. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32 - HES.

Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32						
7/54 (13,0%)	17/54 (31,5%)	0,32 (0,12; 0,86)	0,0243	-18,52 (-33,81; -3,23)	0,0176	5,40 NNTH (2,96; 30,95) NNT

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 48. Skorygowana roczna częstość zaostrzeń choroby - HES.

Interwencja	Komparator	Współczynnik częstości	
		Współczynnik częstości (95% CI)	Wartość p

Skorygowana roczna częstość zaostrzeń choroby			
0,5	1,46	0,34 (0,19; 0,63)	<0,001

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); RR - stosunek ryzyka (ang. *rate ratio*)

Tab. 49. Zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych - HES.

Interwencja	Komparator	Wartość p	
Zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych			
-0,66	0,32	0,04	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); RR - stosunek ryzyka (ang. *rate ratio*)

Tab. 50. Różnica w średnim wyniku HES-DS w tygodniu 32 w całej populacji.

Domena	Zmiana wyniku od wartości wyjściowych		Interwencja vs komparator	Wartość p
	Interwencja	Komparator		
Wynik HES-DS, cała populacja, różnica średnich (95% CI)				
Całkowity wynik HES-DS	-1,19	-0,13	-0,69 (-1,42; 0,03)	0,001

Tab. 51. Różnica w średnim wyniku HES-DS według domeny w tygodniu 32 w całej populacji i w podgrupie pacjentów, którzy na początku badania zgłosili daną domenę jako najbardziej uciążliwą.

Domena	Liczba pacjentów*		Interwencja vs komparator	Wartość p
	Interwencja	Komparator		
Wynik HES-DS, cała populacja, różnica średnich (95% CI)				
Ból brzucha/wzdęcia	50	47	-0,70 (-1,39, 0,00)	0,049
Oddychanie	50	47	-0,91 (-1,68, -0,13)	0,022
Dreszcze/poty	50	47	-0,78 (-1,47, -0,09)	0,026
Mięśnie/stawy	50	47	-0,76 (-1,52, 0,01)	0,052
Nos/zatoki	50	47	-0,75 (-1,53, 0,03)	0,059
Skóra	50	47	-0,25 (-1,04, 0,53)	0,522
Wynik HES-DS, pacjenci zgłaszający domenę jako najbardziej uciążliwą, różnica średnich (95% przedział ufności)†				
Ból brzucha/wzdęcia	15	23	-1,18 (-2,43, 0,06)	0,062
Oddychanie	28	29	-1,44 (-2,56, -0,32)	0,013
Dreszcze/poty	10	3	-1,75 (-3,74, 0,25)	0,081
Mięśnie/stawy	23	19	-0,91 (-2,37, 0,56)	0,216
Nos/zatoki	21	17	-0,65 (-2,03, 0,73)	0,346
Skóra	23	21	0,16 (-1,21, 1,52)	0,815

*Liczba pacjentów, dla których analizowano dane

†Różnica średnich pokazana tylko dla pacjentów, dla których dostępne były dane w 32. tygodniu

HES-DS – skala oceny objawów zespołu hipereozynofilowego (ang. *hypereosinophilic syndrome daily symptoms*); OCS – doustne kortykosteroidy; SC – podanie podskórne.

Aneks 15. Kwestionariusze oceny skuteczności

8.9 Kwestionariusz BFI

Kwestionariusz BFI (ang. The Brief Fatigue Inventory) jest narzędziem do oceny objawów i pozwala na ocenę dziewięciu domen w 10-punktowej skali numerycznej, określając poziom zmęczenia i zakłócenia codziennego życia.

Domeny oceniane w kwestionariuszu:

1. Ocena znużenia (zmęczenia) odczuwanego w danej chwili
2. Ocena przeciętnego znużenia (zmęczenia) odczuwanego w ciągu ostatnich 24 godzin
3. Ocena najsilniejszego stopnia znużenia (zmęczenia) odczuwanego w ciągu ostatnich 24 godzin
- 4A. Wpływ znużenia odczuwanego w ciągu ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność
- 4B. Wpływ znużenia odczuwanego w ciągu ostatnich 24 godzin na nastrój
- 4C. Wpływ znużenia odczuwanego w ciągu ostatnich 24 godzin na możliwość chodzenia
- 4D. Wpływ znużenia odczuwanego w ciągu ostatnich 24 godzin na zwykłą pracę
(w tym zarówno poza domem, jak i codzienne prace w domu)
- 4E. Wpływ znużenia odczuwanego w ciągu ostatnich 24 godzin na kontakty z innymi ludźmi
- 4F. Wpływ znużenia odczuwanego w ciągu ostatnich 24 godzin na radość z życia

[Życińska 2016]

Interpretacja: Sugerowane punkty odcięcia dla poziomu zmęczenia to 1-3 (łagodny), 4-7 (umiarkowany) i 8-10 (silny). Poziomy 4 lub wyższe sugerują potrzebę interwencji wykraczającej poza działania profilaktyczne.

8.10 Kwestionariusz HES-DS.

Poniżej wymieniono powszechnie występujące objawy HES. Należy ocenić nasilenie każdego objawu danego dnia.

1. Oceń swój **ból mięśni lub stawów**, zaznaczając jedną liczbę, która najlepiej opisuje Twój **NAJGORSZY** poziom bólu mięśni w ciągu ostatnich 24 godzin.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Brak bólu										Najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić

2. Oceń swoje **dreszcze lub poty**, zaznaczając liczbę, która najlepiej opisuje **NAJGORSZY** poziom dreszczy lub potów w ciągu ostatnich 24 godzin.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Brak bólu										Najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić

3. Oceń swój **ból brzucha lub wzdęcia**, zaznaczając liczbę, która najlepiej opisuje **NAJGORSZY** poziom bólu brzucha lub wzdęć w ciągu ostatnich 24 godzin.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Brak bólu										Najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić

4. Oceń swoje **objawy związane z oddychaniem (takie jak duszność lub świszczący oddech)**, zaznaczając jedną liczbę, która najlepiej opisuje Twój **NAJGORSZY** poziom objawów związanych z oddychaniem w ciągu ostatnich 24 godzin.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Brak bólu										Najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić

5. Oceń **objawy ze strony nosa lub zatok (takie jak zatkany nos lub katar)**, zaznaczając liczbę, która najlepiej opisuje **NAJGORSZY** poziom objawów ze strony nosa lub zatok w ciągu ostatnich 24 godzin.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Brak bólu										Najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić

6. Oceń swoje **objawy skórne (takie jak swędzenie, wysypka lub pokrzywka)** zaznaczając jedną liczbę, która najlepiej opisuje **NAJGORSZY** poziom objawów skórnych w ciągu ostatnich 24 godzin.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Brak bólu										Najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić

Spis rysunków

Rys. 1 Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).	16
Rys. 2 Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania wtórne (diagram PRISMA).	18
Rys. 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane	27
Rys. 4. Wyniki analiz wrażliwości.	32
Rys. 5. Skumulowana liczba zaostżeń HES w czasie trwania badania.	32
Rys. 6. Wyniki analizy podgrup.	34
Rys. 7 Czas do wystąpienia pierwszego zaostżenia choroby.....	35
Rys. 8. Wyniki analizy podgrup.	37
Rys. 9. Skorygowana średnia zmiana nasilenia zmęczenia w porównaniu z wartością wyjściową.	38
Rys. 10. Skorygowana średnia geometryczna liczby eozynofiliów we krwi.....	39
Rys. 11. Liczba eozynofiliów we krwi - HES.	40
Rys. 12 Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w punktacji HES-DS w całkowitej populacji pacjentów w całym 32-tygodniowym okresie badania.....	41
Rys. 13. Łączna liczba zaostżeń zespołu hipereozynofilowego (HES) w otwartym badaniu fazy przedłużonej - HES.	49
Rys. 14. Zmiana średniej dziennej dawki przyjmowanych OCS pomiędzy tygodniami 0-4 a tygodniami 16-20 - HES.....	50
Rys. 15. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto zmniejszenie dawki OCS o $\geq 50\%$ - HES.	51
Rys. 16 Odsetek pacjentów, u których osiągnięto zmniejszenie średniej dawki OCS do $\leq 7,5$ mg/dobę - HES.	52
Rys. 17. Skorygowana średnia geometryczna liczby eozynofiliów we krwi (komórki/ μ l) - HES.	53
Rys. 18. Skorygowane średnie zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi w stosunku do wartości wyjściowych - HES.	53
Rys. 19. Skorygowane średnie zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi w stosunku do wartości wyjściowych w badaniu podwójnie zaślepionym - HES.	54
Rys. 20 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - HES.....	89
Rys. 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - HES.	89

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne kategoryczne.	8
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	9
Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	10
Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 5. Kryteria selekcji badań skuteczności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	12
Tab. 6. Opracowania wtórne.	20
Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	22
Tab. 8. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania.	31
Tab. 9. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania.	33
Tab. 10. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES odpowiadających definicji A w 32-tygodniowym okresie badania.	33
Tab. 11. Prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby do 32. tygodnia.	34
Tab. 12. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32.	35
Tab. 13. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32.	36
Tab. 14. Skorygowana roczna częstość zaostrzeń choroby.	36
Tab. 15. Zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych.	37
Tab. 16. Stosunek liczby eozynofiliów we krwi w 32. tygodniu do wartości wyjściowych*... ..	38
Tab. 17. Różnica w średnim wyniku HES-DS w tygodniu 32 w całej populacji.	40
Tab. 18. Różnica w średnim wyniku HES-DS według domeny w tygodniu 32 w całej populacji i w podgrupie pacjentów, którzy na początku badania zgłosili daną domenę jako najbardziej uciążliwą.	42
Tab. 19. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu 200622.	43
Tab. 20. Zdarzenia niepożądane.	46
Tab. 21. Poważne zdarzenia niepożądane.	47
Tab. 22. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 08.12.2024) [adrreports.eu].	55
Tab. 23. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 08.12.2024) [vigiaccess.org].	56
Tab. 24. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne kategoryczne.	60
Tab. 25. Analizy agencji HTA.	63
Tab. 26. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile).	65

Tab. 27. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań skuteczności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 27.11.2024 r.	68
Tab. 28. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań skuteczności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 27.11.2024 r.	68
Tab. 29. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań skuteczności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Embase, 27.11.2024 r.	69
Tab. 30. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.	70
Tab. 31. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.	70
Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	76
Tab. 33. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	79
Tab. 34. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.	79
Tab. 35. Kryteria włączenia i wykluczenia.	80
Tab. 36. Wyjściowe dane demograficzne - Roufosse 2020 (200622).	83
Tab. 37. Przyczyny nieukończenia badania.	85
Tab. 38. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.	86
Tab. 39. Metodyka badań.	88
Tab. 40. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	94
Tab. 41. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	94
Tab. 42. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania - HES.	100
Tab. 43. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania - HES.	100
Tab. 44. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES odpowiadających definicji A w 32-tygodniowym okresie badania - HES.	100
Tab. 45. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia choroby w ciągu 32 tygodni - HES.	101
Tab. 46. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32 - HES.	101
Tab. 47. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32 - HES.	101
Tab. 48. Skorygowana roczna częstość zaostrzeń choroby - HES.	101
Tab. 49. Zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych - HES.	102
Tab. 50. Różnica w średnim wyniku HES-DS w tygodniu 32 w całej populacji.	102
Tab. 51. Różnica w średnim wyniku HES-DS według domeny w tygodniu 32 w całej populacji i w podgrupie pacjentów, którzy na początku badania zgłosili daną domenę jako najbardziej uciążliwą.	102

Bibliografia

- 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].
- ChPL Nucala** Dostęp internetowy 25.08.2023 r.:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
- PdChRz** Uchwała nr 110 rady ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich; dostęp online: <https://monitorpolski.gov.pl/M2021000088301.pdf>
- 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
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Życińska 2016** Życińska J, Januszek M, Kudłacik M, Pawlak A. Ocena właściwości psychometrycznych polskiej wersji Brief Fatigue Inventory wśród chorych z rozpoznaniem nowotworu płuca The evaluation of psychometric properties of the Polish version of the Brief Fatigue Inventory among patients diagnosed with lung cancer. *Psychoonkologia* 2016; 20 (2): 75-83